Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

# Early-Response-Prädiktion bei depressiven Patienten anhand von Psychopathologie und Therapeutischem-Drug-Monitoring

Zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dipl.-Psych.
Dirk Karsten Becker
aus Greifswald

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Adli
2. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Keck
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Neu

Datum der Promotion: 30.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... 1
Abkürzungsverzeichnis ..... 3
1 Einleitung und Aufgabenstellung ..... 6
1.1 Überblick zur Erkrankung, Therapie und Diagnostik der Depression ..... 8
1.1.1 Antidepressiva im Überblick ..... 8
1.2 Algorithmen als Möglichkeit einer Therapieoptimierung ..... 9
1.3 Algorithmen und deren Qualitätsbeurteilung anhand klinischer Erfolgsvariablen ..... 11
1.4 Klinischer Prädiktor Early-Response ..... 12
1.5 Biologische Prädiktoren medikamentöser Therapien ..... 13
1.5.1 Biologischer Prädiktor Serumspiegel aus dem Therapeutischen-Drug-Monitoring ..... 14
1.6 Metabolisches Ratio sowie genetische Untersuchungen zum Cytochrom-P450-System ..... 15
1.7 Zusammenhänge zwischen biologischen Prädiktoren und klinischem Therapieerfolg ..... 17
2 Venlafaxin ..... 20
2.1 Aufbau und Pharmakologie ..... 20
2.2 Metabolisierung, Pharmakokinetik und Abbau ..... 20
2.3 Nebenwirkungen ..... 21
3 Hypothesen ..... 22
3.1 Hypothesen H 1 und H 2 ..... 22
3.2 Hypothesen H 3 bis H 10 ..... 22
3.3 Hypothesen H 11 und H 12 ..... 23
3.4 Hypothesen H 13 bis H 15 ..... 24
4 Material und Methoden ..... 25
4.1 Studiendesign ..... 25
4.2 Design des German-Algorithm-Project-3 ..... 25
4.3 Design dieser Studie ..... 29
4.4 Stichprobe ..... 30
4.5 Erhebungsinstrumente ..... 30

4.5.1 Hamilton-Depressions-Rating-21-Skala .....30
4.5.2 UKU-Side-Effects-Rating-Scale.....31
4.5.3 Therapeutisches-Drug-Monitoring .....32
4.5.4 Statistik.....32
5 Ergebnisse .....34
5.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse der Stichprobe.....34
5.2 Ergebnisse des Therapeutischen-Drug-Monitoring .....36
5.3 Verteilungen von Nebenwirkungen anhand der UKU-Skala.....38
5.4 Ergebnisse der Hypothesen H 1bis H 15.....38
5.4.1 Ergebnisse der Hypothesen H 1 und H 2 .....38
5.4.2 Ergebnisse der Hypothesen H 3 bis H 10.....44
5.4.3 Ergebnisse der Hypothesen H 11 und H 12 .....53
5.4.4 Ergebnisse der Hypothesen H 13 bis H 15.....56
6 Diskussion.....61
7 Zusammenfassung .....69
8 Literaturliste .....70
9 Tabellenverzeichnis .....75
10 Abbildungsverzeichnis .....76
11 Anhang.....77
Selbstständigkeitserklärung .....85
Lebenslauf……...86

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| α2-Blocker | Alpha-2-Rezeptor-Antagonist |
| Abb. | Abbildung |
| Abschn. | Abschnitt |
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| AGNP | Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie |
| AMDP-System | Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie |
| ca. | circa |
| CDES | *Computerised documentation and expert system* = computerisiertes Dokumentationssystem |
| CIDI | *Composite international diagnostic interview* = strukturiertes klinisches Interview |
| CYP | Cytochromoxidase-System |
| d. h. | das heißt |
| DGPPN | Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde |
| DSM-IV | *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* Nr. 4 = Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen Nr. 4 |
| € | Euro |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EKT | Elektrokrampftherapie |
| EM | *Extensive Metaboliser* = schnelle Metabolisierer |
| g | Gramm |
| GAP 1-3 | *German-Algorithm-Project* = Deutsches Algorithmus Projekt Nummer 1 bis 3 |
| H 1bis H 15 | Hypothesen Nummern 1 bis 15 |
| HAMD-21-Skala | Hamilton-Depressions-Rating-Skala, 21 Items |
| ICD 9 /10 | *International Classification of Disorders* (Nummer 9/10) = Internationale Klassifikation von Störungen |

| | |
|---|---|
| IM | *Intermediate Metaboliser* = mäßige Metabolisierer |
| i. d. R. | in der Regel |
| i. S. | im Sinne |
| l | Liter |
| Lin | linear |
| logMR | logarithmiertes metabolisches Ratio |
| MAO | Monoaminioxidase-Hemmer |
| max | maximal |
| MDD | *Major Depressive Disorder* = Majore Depression |
| mg/d | Milligramm pro Tag |
| µg | Mikrogramm |
| ml | Milliliter |
| min | Minuten |
| NARI | Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| NDRI | Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| NDV | N-methyldesoxy-Venlafaxin |
| neg. | negativ |
| ng/ml | Nanogramm pro Milliliter |
| nm | Nanometer |
| n. n. bez. | nicht näher bezeichnet |
| Nr. | Nummer |
| ODV | O-desmethyl-Venlafaxin |
| OR | Odds Ratio |
| PM | *Poor Metaboliser* = schwache Metabolisierer |
| SD | *Standard deviation* = Standardabweichung |
| St | Standardfehler |
| SKID | Strukturiertes Interviewverfahren zur Diagnostik psychischer Störungen |
| SNRI | Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| SSRI | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| SSTR | *Standardized stepwise treatment regime* = standardisert stufenweise Behandlung |

| | |
|---|---|
| STAR*D | *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression-Project* = Projekt zur Behandlung von Depression mit sequenziellen Behandlungsalternativen |
| TAU | *treatment as usual* = freie Behandlungswahl |
| T3 / fT3 | Thyroidin 3, freies Thyreoidin 3 |
| TDM | Therapeutisches-Drug-Monitoring |
| TMAP | *Texas Medication Algorithm Project* = Texanisches Medikations-Algorithmus-Projekt |
| TZA | Trizyklische Antidepressiva |
| u. a. | unter anderem |
| UKU | *Udvalg-for-Kliniske-Undersøgelser-side-effects-rating-scale* Skala zur Erhebung von Nebenwirkungen |
| UM | *Ultrarapid Metaboliser* = sehr rasche Metabolisierer |
| u. U. | unter Umständen |
| Wo. | Woche |
| z. B. | zum Beispiel |
| $\chi^2$ | Chi-Quadrat-Test |

# 1 Einleitung und Aufgabenstellung

Für die Pharmakotherapie der Depression ist die Suche nach Prädiktoren (Vorhersagevariablen) eines Behandlungserfolges ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt. In der hier vorliegenden Arbeit wurden klinische und biologische Variablen auf ihre Verwendbarkeit als Prädiktoren von Therapieerfolg untersucht. Als klinische Variablen wurden Änderungen der Psychopathologie herangezogen, und als biologische Variablen dienten Auswertungen von Serumspiegel-Messungen.

Die 88 Patienten dieser Arbeit waren an einer Depression erkrankt und stammten aus dem *German-Algorithm-Project-3* (Deutsches-Algorithmus-Projekt-3, GAP-3; Abschnitt [Abschn.] 4.2), welches die Effizienz von Therapiealgorithmen untersuchte. Die ausgewählte Stichprobe wurde mit Venlafaxin in einer mittleren Dosierung von 225 Milligramm pro Tag (mg/d) über maximal 6 Wochen behandelt.

Da Depressionen als schwerwiegende Erkrankungen häufig lange medikamentöse Therapien erfordern, sind sie oftmals mit erheblichen stationären Behandlungszeiten verbunden und verlaufen im Heilungsprozess sehr unterschiedlich. Um die Behandlungsdauer zu verkürzen, gibt es unterschiedliche pharmakotherapeutische Ansätze. Neben allgemeinen Richtlinien zur Anwendung von Antidepressiva werden zunehmend Richtlinien für einzelne Medikamente und deren interindividueller Einsatz pro Patient am Beispiel der personalisierten Medizin bedeutsamer (siehe Abschn. 1.5 und 1.6). Untersuchungen dazu erfolgen im klinischen Alltag unter anderem (u. a.) über standardisierte Behandlungsstrategien oder sogenannte Algorithmen (siehe Abschn. 1.2).

In der derzeitigen Studienliteratur für medikamentöse Behandlungsstrategien mit Antidepressiva wird deutlich, dass sichere Therapieprädiktoren in einem frühen Stadium der Behandlung für ein Ansprechen auf eine antidepressiv-medikamentöse Therapie fehlen. In den folgenden Abschnitten werden Prädiktoren für einen Therapieerfolg einer Depressionsbehandlung unter standardisierten Bedingungen dargestellt. Dazu finden sich Forschungsansätze für biologische und klinische Prädiktoren (siehe Abschn. 1.4 bis 1.7).

Als Aufgabenstellung sollen in der vorliegenden Arbeit am konkreten Beispiel des Medikaments Venlafaxin Prädiktoren identifiziert werden, welche möglichst früh

eine Aussage über eine Erfolgswahrscheinlichkeit der medikamentösen Therapie bereits nach einem Behandlungszeitraum von 2 Wochen ermöglichen.

Als potenzieller Prädiktor von Therapieerfolg wurde in dieser Arbeit die klinisch-psychopathometrisch erhobene *Early-Response* (Früh-Response) definiert. Operationalisert wurde die Early-Response als eine 20 %-ige Symptomreduktion vom Ausgangswert nach 14 Tagen Behandlung in der Hamilton-Depressions-Rating-Skala mit 21 Items (HAMD-21-Skala, siehe Abschn. 4.5.1).

Als potenzielle biologische Prädiktoren von Therapieerfolg wurden Serumspiegel von Venlafaxin ausgewertet. Für die biologischen Variablen lag der Fokus auf dem Serumspiegel des aktiven Metaboliten von Venlafaxin O-desmethyl-Venlafaxin (ODV). Daneben wurde die Variable des Verhältnisses von ODV zu Venlafaxin im Serumspiegel als metabolisches Ratio (*metabolic ratio*) errechnet und auf ihre mögliche Verwendbarkeit als Prädiktorvariable untersucht. Studien existieren, die Ratio-Gruppierungen für Venlafaxin festlegen, welche mit einem genotypisch gesicherten Metaboliserungsstatus korrelieren. Hier interessierte, ob sich Rückschlüsse auf einen Therapieerfolg vorhersagen ließen (siehe Abschn. 1.6).

Die Early-Response und der ODV-Serumspiegel wurden in einem weiteren Schritt auf ihre Eignung als kombinierter Prädiktor eines Therapieerfolges ausgewertet. Der Therapieerfolg wurde zweifach operationalisiert: zum einen als Response mit einer 50 %-igen Reduktion vom Ausgangswert und zum anderen als Remission mit einem Absolutwert kleiner/gleich (≤) 9 in der HAMD-21-Skala.

Für die klinische Erfolgsvariable Early-Response lassen sich anhand der HAMD-Skala schon übereinstimmende Ergebnisse als Prädiktorvariable von Therapieerfolg berichten (siehe Abschn. 1.4). Hinsichtlich biologischer Prädiktoren von Therapieerfolg ist die Datenlage bei Venlafaxin im Therapeutischen-Drug-Monitoring uneinheitlich (siehe Abschn. 1.5 und 1.5.1).

Dies ist für das Medikament Venlafaxin nach derzeitigem Stand die erste Arbeit, welche Variablen der Psychopathologie und des Therapeutischen-Drug-Monitoring als Therapieprädiktoren miteinander verknüpft.

Zusätzlich wurden überzufällig häufig auftretende Nebenwirkungen bei Einnahme des Medikaments Venlafaxin untersucht. Schwerpunkt der Fragestellung war hier, ob diese im Zusammenhang mit dem aktiven Metaboliten von Venlafaxin ODV stehen (siehe Abschn. 2.3 und 4.5.2).

## 1.1 Überblick zur Erkrankung, Therapie und Diagnostik der Depression

Grundsätzlicher Konsens aller Modelle zur Entstehung der Depression ist ein multifaktorieller Erklärungsansatz. Sowohl genetische Anlagen als auch Umweltfaktoren werden diskutiert.

Schätzungen für die Lebenszeitprävalenz an einer depressiven Episode zu erkranken, liegen bei Frauen und Männern insgesamt bei 17,1%. Für Frauen wird ein Bereich von 20-25 %, für Männer von 7-12% angegeben. Die Punktprävalenz liegt bei Frauen zwischen 5-9 % und bei Männern zwischen 2-3 %. Die durchschnittliche Dauer einer Erkrankung wurde mit 16 Wochen berechnet (Kessler et al., 2003). Der Häufigkeitsgipfel für eine depressive Erkrankung wird für beide Geschlechter im 3. Lebensjahrzehnt angegeben (Jacobi et al., 2004).

Die Einteilung der depressiven Störungen wird entweder nach der Internationalen Klassifikation von Störungen (ICD-10; Haug, 1996) der Weltgesundheits-organisation oder nach dem Diagnostischen und Statistischen Handbuch Psychischer Störungen (DSM-IV) vorgenommen. Beide Manuale sind symptomorientiert-deskriptive, d. h. beschreibende Klassifikationen, welche Längsschnitt- und Querschnittsparameter sowie vegetative Symptome für die Erkrankung Depression gruppieren.

Patienten dieser Arbeit wurden nach dem Strukturierten-Klinischen-Interview diagnostiziert (SKID für DSM-Kriterien; Wittchen et al., 1996). Die Schweregrade der Depression wurden anhand der HAMD-21-Skala ermittelt.

### 1.1.1 Antidepressiva im Überblick

Antidepressiva lassen sich nach ihren Wirkungsprofilen je nach Spezifität und Art der Hemmung oder der Wiederaufnahme der Monoamino-Oxidasen einteilen. Die älteste Klasse der Antidepressiva bilden die trizyklischen (TZA, zum Beispiel [z. B.] Imipramin) und die tetrazyklischen Antidepressiva (z. B. Maprotilen) als unspezifische Monoaminooxidase-Wiederaufnahmehemmer. Ihnen folgen die Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Inhibitoren, z. B. Tranylcypromin). Spezifischer wirken die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, z. B. Sertralin) und die dualen Serotonin- und Noradrenalin-

Wiederaufnahmehemmer (SNRI, z. B. Venlafaxin). Weiterhin existieren die Klassen der Alpha-Rezeptor-2-Antagonisten (α2-Blocker, z. B. Mirtazapin) und schließlich die kombinierten Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI, z. B. Buproprion).

Klinisch werden nicht-sedierende und sedierende Antidepressiva unterschieden, die je nach psychopathologischem Bild zum Einsatz kommen. Entscheidend ist, dass eine spezifische Behandlung mit Antidepressiva nach ICD erst ab einer mittelgradig depressiven Episode oder nach DSM ab einer *Major depressive Episode* notwendig ist (Bauer, 2007). In den Behandlungsleitlinien zur Therapie einer Depression werden SSRI und SNRI aufgrund verringerter Nebenwirkungen gegenüber MAO-Inhibitoren und TZA empfohlen (Nutt et al., 2010). In der Metaanalyse von Nemeroff et al. (2008) wurden die Remissionsraten zwischen Venlafaxin- und SSRI-behandelten Patienten berechnet. Sie lagen bei Venlafaxin gegenüber den SSRI um 5,9 % höher. Nachteilig war, dass die Abbruchraten unter Venlafaxin mit 11 % aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen (siehe Abschn. 2.3) gegenüber den SSRI mit 9 % signifikant höher ausfielen. Metaanalytische Vergleichsuntersuchungen von SSRI und SNRI für die Remissionsraten (das heißt [d. h.] Abwesenheit depressiver Symptome) zeigten signifikante Differenzen. So ließen sich für SSRI 31-37 % und für Venlafaxin 40-45 % nachweisen (Entsuah et al., 2001).

## 1.2 Algorithmen als Möglichkeit einer Therapieoptimierung

Es soll zunächst im Überblick auf die klinische Bedeutung der Behandlung von Depressionen mit Algorithmen näher eingegangen werden. In Algorithmen werden standardisierte Kriterien wie Dauer der Behandlung von depressiven Episoden, Behandlungsart, Medikationsart, -dosis und -wechsel sowie Effektivität einer Behandlung nach Protokollen umgesetzt (siehe Abschn. 1.3; S3-Guidelines, Bauer, 2010). Beispiele sind das STAR*D-Project (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression-Project*), das TMAP (*Texas-Medication-Algorithm-Project*) und das GAP 1-3. Alle 3 Algorithmen hatten zum Ziel, medikamentöse Therapien zu standardisieren, zu optimieren und eine Erhöhung des Therapieerfolgs mit festgelegten Evaluationszeitpunkten zu erreichen.

Bei Auswertungen dieser Algorithmen ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Im STAR*D-Programm wurden 4 medikamentöse Monostrategien in ihrer Effektivität miteinander verglichen. Dort ließ sich nicht nachweisen, dass eine Strategie überlegen war, wobei eine unstandardisierte Referenzgruppe fehlte (Sinyor et al., 2010). Im TMAP hingegen konnte ermittelt werden, dass in einem Stufenplan standardisiert behandelte Patienten signifikant bessere Ergebnisse in der Symptomreduktion für Depression erreichten als Patienten, die mit einer freien Behandlungswahl therapiert wurden (Trivedi et al., 2004). Entsprechend zum TMAP konnte dieses Ergebnis im GAP gezeigt werden. Dabei setzte sich das GAP aus 3 aufeinanderfolgenden Teilstudien zusammen. Nach Adli et al. (2002) erreichten im GAP-1 unter SSRI 38 % der Patienten eine Remission und 34 % eine Response. Im GAP-2 wurde die Studienpopulation in eine Algorithmus-Behandlungsgruppe und in eine Kontrollgruppe mit freier Behandlungswahl aufgeteilt. Auswertungen von Bauer et al. (2009) und Adli et al. (2006) zeigten, dass standardisiert-stufenweise behandelte Patienten im **SSTR** (*Standardized stepwise treatment regime)* einerseits schneller remittierten und andererseits eine zweifach höhere Wahrscheinlichkeit einer Remission im Vergleich zu einer freien Behandlungswahl **TAU** (*treatment as usual)* aufwiesen. In der Algorithmusbehandlung fanden signifikant weniger Strategiewechsel statt. Bemerkenswert war auch eine wesentlich geringere Anwendung von Polypharmazie.

Gesundheitsökonomische Berechnungen der Kosteneffektivität für GAP-2 erbrachten den Nachweis, dass sich die Kosten signifikant zwischen SSTR für Standardabweichung (SD) 10 830 Euro [€] ± 8 632 € und TAU mit 15 202 € ± 12 483 €; $p = 0.026$ unterschieden.

Weiterhin differierten die aufgewendeten Kosten bis zur Remission zwischen SSTR für SD 20 035 € ± 15 970 € und TAU mit 38 793 € ± 31 853 €; $p<0.0001$ (Ricken et al., 2011).

Im GAP-3 ließ sich ebenso eine deutliche Überlegenheit von strategiegeleiteteten Behandlungsansätzen nachweisen. Weiterhin war unter einer Algorithmus-behandlung die Anzahl von Antidepressiva bis zum Erreichen einer Remission signifikant geringer verglichen mit computerisierter oder freier Behandlunswahl. Insbesondere war eine standardisierte Behandlung mit Dosiseskalation und Antidepressivum-Wechsel in den Remissionsraten der computerisierten und der

freien Behandlung überlegen. Im Vergleich zur freien Behandlungswahl war die Remissionswahrscheinlichkeit bei Dosiseskalation des Antidepressivums oder -wechsels signifikant höher (Adli et al., 2010). Dies unterstützt die Ergebnisse vom TMAP und GAP-2. Aus den bisherigen Untersuchungsergebnissen leiten sich von Algorithmus-Studien 3 Schwerpunkte hinsichtlich der Erstellung von Algorithmen und deren Effektivität für eine standardisierte Behandlung ab (Adli et al., 2003).

1. Die Strategie, d. h. welches Behandlungschema erfolgen soll.
2. Die Behandlung selbst, d. h. die Umsetzung der Behandlungsschritte und
3. Protokolle mit der Festlegung von Regeln, in welcher Reihenfolge die Behandlungen umgesetzt werden sollen.

## 1.3 Algorithmen und deren Qualitätsbeurteilung anhand klinischer Erfolgsvariablen

Um Algorithmen umsetzen zu können, werden einheitliche Messkriterien und Zeitpunkte benötigt. Dazu dienen neben der Diagnostik einer Depression nach Kriterien der ICD-10 oder DSM-IV die Beurteilung der Schweregrade mit Selbstbeurteilungsverfahren wie dem Beck-Depressions-Inventar (BDI, Beck AT, Ward CH, Mendelsohn, M, Mock, J, & Erbaugh, J, 1961) oder dem Fremdbeurteilungsverfahren Hamilton-Depressionsskala (HAMD, Hamilton, 1960; Stieglitz, 2006). Diese Skalen ermöglichen eine Quantifizierbarkeit der Ausprägung und damit eine vergleichbare Einschätzung depressiver Symptome.
In dieser Arbeit wurde die HAMD-21-Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung eines Therapieerfolgs mit den klinischen Erfolgs- (*outcome-*) Variablen Response und Remission herangezogen. Eine Response wird als eine mindestens 50 %-ige Reduktion der Symptome vom Ausgangswert des jeweiligen Beurteilungsverfahrens operationalisiert. Eine Remission bezeichnet die Abwesenheit depressiver Symptomatik und wird über *Cut-off*-Werte in den jeweiligen Skalen operationalisiert (Nierenberg & DeCecco, 2001). Beide Variablen ermöglichen einen standardisierten, intra- und interindividuellen Vergleich von Therapieerfolg an vorab festgelegten Messzeitpunkten. Mit ihrer Hilfe kann eine Reduktion des Risikos einer behandlungsresistenten Langzeitdepression oder ein Auftreten von vermehrten Residualsymptomen verhindert werden (Adli, 2006).

Bisherige Untersuchungen zeigen, dass Patienten in 30-40 % weder auf eine erste antidepressive Monotherapie ansprechen, noch ihre Symptome um mindestens 50 % gebessert sind (Adli et al., 2002). Sie werden dann als Nonresponder bezeichnet. Wiederum 50 % dieser Nonresponder sprechen ebenfalls nicht auf eine weitere 2. medikamentöse Behandlung an und werden nach Rush et al. (2006) als therapieresistent bezeichnet. Deutlich wird die Notwendigkeit der Verbesserung von Depressionsbehandlung und deren Algorithmen.
Um unnötig lange oder erfolglose Behandlungen zu vermeiden, sucht man nach Variablen, die schon möglichst früh einen Erfolg beziehungsweise Misserfolg einer medikamentösen Therapie vorhersagen können. Beispiele solcher Prädiktoren sind die Early-Response (siehe Abschn. 1.4), oder das Auffinden von Mediatorvariablen wie Persönlichkeitsstörungen als Komorbiditäten. So zeigte sich im GAP-3 (siehe Abschn. 4.2), dass beispielsweise Patienten mit einer ängstlichen Depression eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Remission besaßen (Wiethoff et al., 2010).

## 1.4 Klinischer Prädiktor Early-Response

Eine zentrale Frage dieser Arbeit war, ob ein Eintreten einer Early-Response nach 14 Tagen den weiteren Behandlungsverlauf und Therapieerfolg innerhalb von 6 Wochen vorhersagen kann und sich somit als Prädiktor verwenden ließe. Die Early-Response konnte schon für andere Medikamente als positiver psychopathometrischer Prädiktor nachgewiesen werden. So war sie nach Houston et al. (2007) bei Duloxetin und Escitalopram und für Mirtazapin und Paroxetin bei Szegedi et al. (2003) als früher Eintritt (*onset*) hoch prädiktiv für den Erfolg (*outcome*) in der 6. Behandlungswoche. Operationalisiert wurde die Early-Response jedoch in beiden Studien anhand der älteren HAMD-17-Skala. Auch Stassen et al. (2007) wiesen für 7 Antidepressiva in ihrer Metaanalyse eine Early-Response nach 2 Wochen als Prädiktor für eine Response nach. Ihren Berechnungen zufolge hatten 80 % der Responder schon nach 14 Tagen eine Early-Response. Papakostas et al. (2006) konnten in metaanalytischen Untersuchungen im Vergleich von Antidepressiva-Klassen gegenüber Placebo-Gruppen eine 2-fach erhöhte Eintretenswahrscheinlichkeit für eine anhaltende Response gegenüber Placebo nachweisen. Ebenso hier war nach 2 Wochen eine

Early-Response mit einer 20 %-igen Symptomreduktion in der HAMD-17-Skala messbar gewesen. Gestützt wird dies weiterhin durch ein Review von Nakajima et al. (2010). Sie stellten heraus, dass sich der Zeitpunkt des Ansprechens und der Wirksamkeit der Behandlung mit Antidepressiva schon nach 14 Tagen anhand psychopathometrisch erhobener Variablen nachweisen ließ.
Das Auffinden der Early Response als Prädiktor für Theraphieerfolg könnte demzufolge auch in dieser mit Venlafaxin behandelten Studienpopulation möglich sein. Es ließe sich der Zeitpunkt einer Strategieänderung schon auf die 2. Behandlungswoche vorverlegen.

## 1.5 Biologische Prädiktoren medikamentöser Therapien

Beispiele für Untersuchungen zu biologischen Prädiktoren von Therapieerfolg sind weit gefächert. Im neurophysiologischen Bereich lassen sich Änderungen im präfrontalen Elekroencephalogramm unter Venlafaxin und SSRI von Leuchter et al. (2008; 2002) anführen. Des Weiteren existieren Studien zur geminderten Latenz von schnellen Augenbewegungen unter TZA-Behandlung von Rush et al. (1989) und Nachweise eines bilateral-frontalen sowie linkstemporalen Hypometabolismus im Zusammenhang mit einer Response unter Venlafaxin und Buproprion von Little et al. (2005).
In der genetischen Forschung werden als Prädiktoren proteinkodierende Gene für das monoaminerge System in Verbindung mit SSRI-Behandlungen gebracht (Papakostas et al., 2008). Für den SNRI Venlafaxin wird das Cytochromoxidase-P-450-System mit dessen Variablität im Isoenzym CYP 2D6 zunehmend bedeutsamer. So beschrieben Lessard et al (1999), dass sich aufgrund der Isoenzym-Variablität signifikante Unterschiede in der Verfügbarkeit des Medikaments im Serum nachweisen ließen. Der relevante Bereich bezieht sich auf die Identifikation biologischer Prädiktoren für Therapieerfolg unter Venlafaxin in Form von Serumspiegeln innerhalb des *Therapeutischen-Drug-Monitoring* (Therapeutisches Medikamenten Monitoring, Abschn. 1.5.1). Die Überlegungen dieser Arbeit leiteten sich vor dem Hintergrund der genetischen Forschung im Bereich der personalisierten Medizin mit dem Cytochromoxidase-P-450-System der Leber in Abhängigkeit vom Medikament Venlafaxin ab. Die Annahme besteht darin, dass eine individuelle Metabolisierung schon zu einem frühen Zeitpunkt

unterschiedliche Verhältnisse von Serumspiegeln im Therpeutischen-Drug-Monitoring erbringt und sich dies im Therapieerfolg widerspiegeln könnte. Darauf wird speziell in Abschn. 1.6 eingegangen.

### 1.5.1 Biologischer Prädiktor Serumspiegel aus dem Therapeutischen-Drug-Monitoring

Die Serumspiegel von Venlafaxin wurden für diese Arbeit aus dem Therapeutischen-Drug-Monitoring hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als Prädiktoren von Therapieerfolg genutzt. Einbezogen wurden Gesamt-, Venlafaxin- und ODV-Serumspiegel.

Allgemein ist das Therapeutische-Drug-Monitoring als eine standardisierte Erhebung von Serum- oder Plasmaspiegeln eines Medikamentes definiert. Ursprünglich benutzt, um die Compliance, d. h. die Einnahmetreue eines Patienten zu beurteilen oder Überdosierungen zu verhindern, gibt es heute für verschiedene Antidepressiva unterschiedliche Empfehlungsgrade. Es können reine Konzentrationen von Medikamenten oder deren verstoffwechselte, d. h. metabolisierte und aktivierte Metaboliten im Blut des Patienten erfasst werden. Die Konsensus-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) nach Baumann et al. (2004) empfiehlt auf der Grundlage von empirischer Evidenz 5 Grade für die Anwendung von Therapeutischem-Drug-Monitoring pro Medikament. Venlafaxin ist dort explizit dem Grad 2 zugeordnet. Demnach wird empfohlen, sich an therapeutische Richtwerte bei Plasmakonzentrationen zu halten, da hohe Serumspiegel Nebenwirkungen und niedrige Serumspiegel die Wahrscheinlichkeit einer Nonresponse erhöhen. Laut AGNP-Konsensus-Leitlinie werden für Venlafaxin Serumspiegelwerte im Bereich von 195-400 ng/ml empfohlen.

Nach derzeitigen Literaturangaben ließen sich unterschiedliche Serumspiegel bei bei einer Dosierung von 225 mg/d ermitteln. So fanden sich bei Veefkind et al. (2000) für Venlafaxin und dessen aktiven Metaboliten ODV Gesamt-Serumspiegel von 239 + 24 ng/ml für Responder. Nach Reis et al. ( 2002) wurden Venlafaxin-Serumspiegel von 178,11 ng/ml und für ODV-Serumspiegel von 232,05 ng/ml nachgewiesen. Bei Shams et al (2006) fanden sich Venlafaxin-

Serumsiegel von 106,2 ng/ml, ODV-Serumspiegel von 166,7 ng/ml und Gesamt-Serumspiegel von 271,9 ng/ml.
Aufgrund des individuellen Genotyps, des Phänotyps und Störeinflüssen kann das Verhältnis von Venlafaxin zu ODV stark variieren. Anzunehmen ist, dass sowohl die Muttersubstanz Venlafaxin als auch die metabolisierte aktive Substanz ODV Einflüsse auf die Wirkung am Patienten haben. Um die Anteile der Muttersubstanz und deren aktiven Metaboliten besser berücksichtigen zu können, lässt sich ein Verhältnis von ODV und Venlafaxin als metabolisches Ratio (*metabolic ratio*) bilden. Darauf wird im folgenden Abschn. 1.6 näher eingegangen.

## 1.6 Metabolisches Ratio sowie genetische Untersuchungen zum Cytochrom-P450-System

Das metabolische Ratio wird aus dem Verhältnis der Serumspiegel von Venlafaxin als Muttersubstanz zum aktiven Metaboliten ODV errechnet. In der vorliegenden Arbeit stand die Frage im Fokus, ob es sich als Prädiktor für den Therapieerfolg in der Behandlung mit Venlafaxin nutzen ließe.
Da Patienten eine unterschiedlich genetische Ausprägung für das Vorliegen der zur Metaboliserung notwendigen Cytochrom-Oxidasen in der Leber aufweisen, könnte sich dies im metabolischen Ratio abbilden. Untersuchungen von Reis et al. (2002) weisen eine ODV-Venlafaxin-Ratio mit 2,87 aus, wenn im Mittel Dosierungen zwischen 37,5 - 300 mg/d erfolgten.
Genetische Untersuchungen existieren zum Cytochrom-P450-System und dessen Isoenzym-Gruppen CYP 2D6 und CYP 2D19 für die Medikamentenklasse der TZA mit ihren Polymorphismen als biologische Prädiktoren bei Remission und Response in der Metaanalyse von Kirchheiner et al. (2004). Für das SNRI Venlafaxin wird das Isoezym CYP 2D6 zur Aktivation benötigt. Darauf beziehen sich Untersuchungen von Whyte et al. (2006). So sind aufgrund der genetischen Variabilität am Isoenzym CYP 2D6 Phänotypen einteilbar. Dem Genotypus Wildtyp/*4 oder *4/*4 werden die metabolischen Phänotypen *Poor Metaboliser* (PM; schwache Metabolisierer) und *Intermediate Metaboliser* (IM; mäßige Metabolisierer) zugeordnet. Des Weiteren werden aufgrund der Genotypen die Phänotypen *Extensive Metaboliser* (EM; schnelle Metabolisierer) und *Ultrarapid Metaboliser* (UM; sehr schnelle Metabolisierer) unterschieden. Adli et al. (2005)

beschreiben, dass EM und UM aufgrund der höheren Metabolisierung unter Umständen nicht von einer mittleren Dosis eines Antidepressivums profitieren, da pharmakokinetisch die Metaboliten nicht lange genug für den Patienten zur Verfügung stehen. Weiterhin wird für Venlafaxin von Kirchheiner et al. (2004) berichtet, dass sich allein aufgrund des PM-Phänotypus eine Dosisreduktion um 60 % ergibt. Die Autoren beziehen sich dabei auf Untersuchungen von Lessard et al. (1999). Anhand von Beispielmedikamenten wie Dextromethorphan und Drebisoquine konnten Neafsey et al. (2009) für die Cytochromoxidase CYP 2D6 belegen, dass sich PM genotypisch signifikant von EM in der CYP 2D6-Aktivität unterscheiden. Eine spezifische Übersicht ist im Anhang 1 tabellarisch angefügt.

Der individuelle Phänotyp hängt zusätzlich von Medikamenten, Umweltfaktoren, dem physiologischen Status wie Alter, Geschlecht und dem allgemeinen Gesundheitszustand ab. Daraus ergibt sich letztlich der Gesamt-Phänotyp für die metabolische Kapazität.

Die Variable metabolisches Ratio wurde in dieser Arbeit als potenzieller biologischer Prädiktor für Therapieerfolg untersucht, ohne, dass eine genetische Untersuchung zur Cytochrom-Aktivität für CYP 2D6 beim Patienten vorlag. Die Überlegung bestand in der Fragestellung, ob sich zukünftig aufwendige genetische Untersuchungen vermeiden ließen, wenn das metabolische Ratio nutzbar wäre. Denkbar wäre, dass sich individuelle Dosisanpassungen aufgrund eines errechneten Ratios vornehmen ließen.

Für diese Arbeit wurden Einteilungen für metabolische Ratiogruppen PM, IM, EM und UM genutzt, welche zuvor am Medikament Venlafaxin genetisch untersucht worden waren. Die Ergebnisse werden kurz dargestellt.

**Shams et al.** (2006) konnten für den Phänotyp der PM signifikant niedrigere ODV-Venlafaxin-Ratios und ODV-Serumspiegel sowie signifikant erhöhte Venlafaxin-Spiegel nachweisen. Für den Gesamt-Serumspiegel zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Phänotypen.

**Van der Weide et al.** (2005) fanden eine Korrelation zwischen dem CYP 2D6-Genotyp und dem logarithmierten metabolischen Ratio (logMR) von Venlafaxin und ODV. Phänotypisch ließen sich PM und UM mit genetisch abweichenden Profilen nachweisen. Nachteilig ist, dass Patienten nicht berücksichtigt wurden, die innerhalb des Bereiches lagen und phänotypisch einem IM- oder EM-Status

angehörten. Tendenziell ergab sich, dass PM das höchste und UM das niedrigste, logarithmierte metabolische Ratio aufwiesen.

**Veefkind et al.** (2000) sehen das metabolische Ratio als Marker für eine metabolische Aktivität von CYP 2D6 an. Es sei nutzbar, um die Phänotypen PM, EM und UM zu identifizieren. Korrelationen konnten zwischen dem Ratio von ODV und Venlafaxin zum Isoenzym CYP 2D6 dargestellt werden.

**Nichols et al.** (2009b) blockierten das CYP 2D6 mit Quinidine und stellten fest, dass die Venlafaxin-Konzentration stieg, während die ODV-Konzentration sank. Damit wurden phänotypische EM zu PM. EM und PM ließen sich anhand des metabolischen Ratios sicher ermitteln. Nachteilig ist auch hier, dass sich IM und UM nicht erfassen lassen.

In der Tabelle 1 sind in einem Überblick die metabolischen Ratios von Venlafaxin und ODV dem jeweiligen Phänotypus für CYP 2D6 zugeordnet.

| | **Phänotypus** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Ratio** | **PM** | **IM** | **EM** | **UM** |
| Shams et al. (2006) Ratio (ODV/Venlafaxin) | MR ≤ 0.3 | MR 1- 5.2 | | MR > 5.2 |
| van der Weide et al. (2005) logarithmiertes Ratio logMR (Venlafaxin/ODV) | logMR > 0,2 | | | logMR < -0,6 |
| Veefkind et al. (2000) Ratio (ODV/Venlafaxin) | MR < 0,5 | | MR 1.0–10.0 | MR > 10.0 |
| Nichols et al. (2009b) Ratio (ODV/Venlafaxin) | MR < 1 | | MR ≥ 1 | |

**Tab. 1: Metabolische Ratios und abgeleiteter Phänotypus der Autoren Shams et al. , van der Weide et al. , Veefkind et al. und Nichols et al.**

## 1.7 Zusammenhänge zwischen biologischen Prädiktoren und klinischem Therapieerfolg

Es lassen sich für Antidepressiva 3 unterschiedliche Ansätze von Prüfungen für Zusammenhänge unterscheiden. Es existieren Auswertungen zwischen den Variablen Dosis und Serumspiegel, Dosis und Wirkung sowie Serumspiegel und Wirkung. Dosierungen und Serumsiegel werden somit auf ihre Verwendbarkeit als

biologische Prädiktoren für die Vorhersage eines klinischen Therapieerfolges untersucht.

In Bezug auf **Dosis-Serumspiegel-Beziehungen** konnten Reis et al. (2002) bei Venlafaxin eine Korrelation zwischen der Dosis und dem aktiven Metaboliten ODV nachweisen. Shams et al. (2006) wiesen einerseits eine Korrelation zwischen Dosis und Venlafaxin-Serumspiegel und andererseits zwischen Dosis und ODV-Serumspiegel nach. Dabei betrug die Median-Venlafaxin-Dosierung 225 mg/d. Auswertungen von **Dosis-Wirkungs-Beziehungen** zeigten, dass sich unterschiedliche Korrelationsmuster für die Serumspiegel in den Medikamentenklassen TZA, SSRI und SNRI ergaben. Dafür ist eine inter-individuell abweichende Metabolisierung der Antidepressiva verantwortlich. Je nach Empfehlung für das spezifische Antidepressivum muss eine Dosis-eskalierung anhand des empfohlenen mittleren Plasmaspiegels mit Hilfe des Therapeutischen-Drug-Monitoring adjustiert werden (Adli et al., 2005). In der Antidepressiva-Klasse der SSRI stellte sich heraus, dass eine Dosiseskalation keine verbesserte Wirksamkeit erbrachte, sondern mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden muss. In der Klasse der TZA ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Indirekte Hinweise auf eine Beziehung zwischen Dosierung und einer verbesserten Wirksamkeit ließen sich ermitteln, wenn man nur die Psychopathologie als Erfolgskriterium betrachtete (Adli et al., 2005). Baumann et al. (2004) berichteten, dass jedoch in ca. 5-10 % der Fälle der Plasmaspiegel unterhalb der empfohlenen Höhe lag, wenn eine mittlere Dosis der Antidepressiva verabreicht wurde. Bei Ulrich et al. (2001b) konnte hingegen beim Medikament Amitriptylin als TZA kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis und dem therapeutischen Erfolg ermittelt werden.

Für Venlafaxin ließ sich als SNRI ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung im Sinne einer Response im Bereich von 75-200 mg/d ermitteln (Adli et al., 2005).

In Bezug auf **Serumspiegel-Wirkungs-Beziehungen** konnten Ulrich et al. (2001a) bei Amitriptylin als TZA einen positiven Zusammenhang zwischen Serumspiegel und therapeutischen Effekt ermitteln. Für Venlafaxin liegen keine gesicherten Daten vor. Voruntersuchungen von Gex-Fabri et al. (2004) wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamt-Serumspiegel und der Abnahme der depressiven Symptomatik in der Montgomery-Asberg-Depressions-

Skala nach. Dabei waren Venlafaxin-Dosierungen von 300 mg/d nach 7 Tagen untersucht worden.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher ein möglicher Zusammenhang zwischen den einzelnen Serumspiegeln von Venlafaxin und dem Therapieerfolg untersucht werden.

**Zusammenfassung**

Standardisiert-medikamentöse Behandlungen der Depression anhand von Algorithmen zeichnen sich durch höhere Remissionsraten und wesentlich geminderte, direkte Gesundheitskosten aus. Sie weisen einen hohen Grad an Standardisierung auf, ermöglichen das Auffinden von Prädiktoren für einen Therapieerfolg und verhindern lange Behandlungszeiten.

In bisher angewandten Algorithmen für eine antidepressiv-medikamentöse Therapie wurden bis zur ersten Änderung in der Regel 4 Wochen durchlaufen. Dies ist ein relativ langer Zeitraum, da Ergebnisse vorliegen, welche ein früheres Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie schon nach 14 Tagen belegen. Daher wurde in dieser Arbeit der Fokus auf potenzielle Prädiktoren gelegt, welche speziell für das Medikament Venlafaxin eine frühere Aussage für eine Erfolgswahrscheinlichkeit schon nach 14 Tagen zulassen. Die bisherige Datenlage ist dazu uneinheitlich.

Hinsichtlich der pharmakologischen Wirksamkeit existieren umstrittene Angaben in Bezug auf Dosis-, Serum- oder Wirkungszusammenhänge für das Medikament Venlafaxin.

Einflüsse auf den Therapieerfolg wurden für die Muttersubstanz Venlafaxin und den aktivierten Metaboliten ODV beschrieben, doch auch hier ist die Datenlage nicht eindeutig.

Im genetischen Bereich existieren Ansätze, die interindividuelle Differenzen hinsichtlich der metabolischen Kapazität hervorheben, das metabolische Ratio aus dem Verhältnis von Venlafaxin zu ODV nutzen und Phänotypen zuordnen.

Es soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob sich Serumspiegel und metabolische Ratio als biologische Prädiktoren für einen klinischen Therapieerfolg unter Venlafaxin-Behandlung eignen.

# 2 Venlafaxin

Im Folgenden wird das Medikament Venlafaxin in Wirkungsweise, Aufbau, Metaboliserung und Nebenwirkungen näher beschrieben.

## 2.1 Aufbau und Pharmakologie

Venlafaxin als SNRI ist ein Hydrochloridsalz, welches gut oral resorbiert wird. Die zweifache Wirkung wird als bicyclisch beschrieben. Einerseits wird die präsynaptische Wiederaufnahme von 5-Hydroxytryptamin (5HT = Serotonin), andererseits von Norephinedrin (Noradrenalin) gehemmt. Die Wiederaufnahme von Dopamin wird nach Levine et al. (1996) nur zu einem geringen Anteil blockiert. Die serotonerge Potenz ist gegenüber der noradrenergen um das 5-fache erhöht und zeichnet sich durch eine deutlich geringere Affinität für adrenerge, muscarinerge, anticholinerge und H1-histaminerge Rezeptoren aus (Holliday et al. 1995).

## 2.2 Metabolisierung, Pharmakokinetik und Abbau

Venlafaxin durchläuft während der Metabolisierung in der Leber zunächst die Aktivierungsphase (Phase-I-Reaktion). Dazu sind Oxidasen des Cytochrom-P-450-Systems mit dessen Unterklassen oder sogenannten Isoenzymfamilien CYP 2D6 und CYP 3A4 des endoplasmatischen Retikulums in den Leberzellen nötig. Sie aktivieren durch Methylierung, d. h. den Anbau einer Kohlenwasserstoffgruppe (CH-3-Gruppe), den Wirkstoff Venlafaxin. Über CYP 2D6 wird es O-demethyliert und zu seinem aktiv wirksamen Hauptmetaboliten ODV umgebaut. Zusätzlich erfolgt zu einem kleineren Anteil über CYP 3A4 die N-Demethylierung zu N-desmethyldesoxy-Venlafaxin (NDV). Beide Metaboliten stehen in der aktiven Biophase für den Körper zur Verfügung. Im Anschluß daran werden ODV und NDV in einer Phase-II-Reaktion in der Leber mit Zuckern über eine Glucoronidierung verknüpft. Damit wird die Ausscheidung über die Nieren aus dem Körper gewährleistet.
Die Halbwertzeit der Muttersubstanz Venlafaxin liegt bei 4 Stunden. Nur 4,7 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Beim aktivierten Metaboliten

ODV liegt die Halbwertzeit bei 10 Stunden. Die Ausscheidung der Endprodukte erfolgt innerhalb von 48 Stunden zu 87 % über die Nieren. Der Verbleib der Substanzen und deren Ausscheidung ist somit einerseits von der metabolischen Kapazität der Leber, mit den Prozessen der Methylierung und Glucuronidierung des Medikaments Venlafaxin, andererseits von der Ausscheidungsleistung der Nieren durch die Clearance abhängig. Eine Korrelation der Konzentration von Venlafaxin und ODV in bezug auf die Creatinin-Clearance als Parameter für die Ausscheidungsleistung der Niere wird bei Whyte et al. (2006) beschrieben.

## 2.3 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden insbesondere bei älteren Patienten mit kardialen Symptomen bis hin zu Synkopen sowie schwerem Schwindel und Palpitationen berichtet (Whyte et al., 2006). Hauptnebenwirkungen stellen bei Venlafaxin gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe dar. Dies wird durch die Muttersubstanz Venlafaxin erklärt, welche die Auschüttung von Antidiuretischem Hormon (ADH) Vasopressin erhöht und zu einem Abfall der Serum-Natriumwerte führen kann. Insbesondere unter SSRI und SNRI trat dieses Phänomen verstärkt auf (Shams et al., 2006; Shrivastava et al., 1994). Dies beschreiben auch Thase und Denko (2008) in ihrem Review, wobei sie neben der Übelkeit auch Nervosität, verstärktes Schwitzen, trockenen Mund, Muskelzuckungen und sexuelle Dysfunktionen angaben. Im Vergleich von Venlafaxin als SNRI und Imipramin als TZA ließ sich jedoch in dem Review belegen, dass bei Langzeiteinnahme unter Venlafaxin signifikant weniger Nebenwirkungen auftraten.
In der vorliegenden Arbeit wurden unerwünschte Nebenwirkungen während der Venlafaxin-Behandlung innerhalb des GAP-3 standardisiert erhoben und ausgewertet (siehe Abschn. 4.5.2).

**Zusammenfassung**

Venlafaxin erweist sich als SNRI gegenüber den TZA und SSRI in den Therapierfolgen sowie in gemindert auftretenden Nebenwirkungen bei der Behandlung von Depression überlegen. Gastrointestinale Beschwerden werden als häufigste Nebenwirkung unter Venlafaxin-Behandlung beschrieben.

# 3 Hypothesen

Die Hypothesen werden in 4 Abschnitte gegliedert. Zunächst wird in Abschnitt 3.1 die Untersuchung der Variable Early-Response hinsichtlich ihres Einflusses auf die Erfolgsvariablen Remission und Response vorgenommen. In Abschnitt 3.2 werden die Serumspiegel des Therapeutischen-Drug-Monitoring in Bezug auf Remission und Response untersucht. Im Abschnitt 3.3 erfolgt die Untersuchung von Early-Response und ODV-Serumspiegel auf ihren gemeinsamen Einfluss auf Remission und Response.
Im letzten Abschnitt 3.4 werden die Nebenwirkungen unter der Venlafaxin-Behandlung ausgewertet.

## 3.1 Hypothesen H 1 und H 2

Zunächst erfolgte im 1. Schritt für die Hypothesen H1 und H2 die Untersuchung der Frage, ob die psychopathometrische Variable Early-Response als Prädiktor für Remission oder Response nutzbar ist.

**H 1** Eine Remission steht im Zusammenhang mit einer Early-Response nach 14 Tagen unter Venlafaxin 225 mg/d.

**H 2** Eine Response steht im Zusammenhang mit einer Early-Response nach 14 Tagen unter Venlafaxin 225 mg/d.

## 3.2 Hypothesen H 3 bis H 10

Im 2. Schritt erfolgte in den Hypothesen H 3 bis H 10 die Untersuchung, ob sich die biologischen Variablen der Serumspiegel von Venlafaxin aus dem Therapeutischen-Drug-Monitoring als Prädiktoren der Erfolgsvariablen Remission und Response nutzen lassen.

**H 3** Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren Gesamt-Serumspiegel des Medikamentes Venlafaxin 225 mg/d.

**H 4** Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren Gesamtserum-Spiegel des Medikamentes Venlafaxin 225 mg/d.

**H 5** Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren Venlafaxin-Serumspiegel unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

**H 6** Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren Venlafaxin-Serumspiegel unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

**H 7** Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren Hauptmetaboliten ODV unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

**H 8** Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren Hauptmetaboliten ODV nach 14 Tagen Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

**H 9** Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren metabolischen Ratio von ODV zu Venlafaxin unter der Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

**H 10** Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren metabolischen Ratio von ODV zu Venlafaxin unter der Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

## 3.3 Hypothesen H 11 und H 12

In den Hypothesen H 11 und H 12 wird untersucht, ob sich aus der Kombination der psychopathometrischen Variable Early-Response und den biologischen Variablen als Serumspiegel des Therapeutischen-Drug-Monitoring gemeinsam eine genauere Prädiktion für Remission und Response treffen lässt.

**H 11** Eine Remission hängt von einer Early-Response und einem höheren ODV-Serumspiegel zusammen ab.

**H 12** Eine Response hängt von einer Early-Response und einem höheren ODV-Serumspiegel zusammen ab.

## 3.4 Hypothesen H 13 bis H 15

Im 4. Untersuchungsabschnitt wurde anhand der Hypothesen H 13 - H 15 untersucht, inwiefern die Serumspiegel des Therapeutischen-Drug-Monitoring einen Einfluß auf Nebenwirkungen haben.

**H 13** Das Auftreten von Nebenwirkungen in den Ausprägungen „ja“ oder „nein“ und die Anzahl der Nebenwirkungen in der UKU-Gesamtskala sind abhängig vom Gesamt-, Venlafaxin- und ODV-Serumspiegel sowie dem metabolischen Ratio.

**H 14** Das Auftreten von Nebenwirkungen in den Ausprägungen „ja“ und „nein“ und die Anzahl der Nebenwirkungen in den UKU-Subskalen psychische, neurologische, autonome und sonstige Nebenwirkungen sowie sexuelle Funktionsstörungen sind abhängig vom ODV-Serumspiegel.

**H 15** Das Auftreten von Nebenwirkungen in den Einzelitems der UKU-Subskala autonome Nebenwirkungen mit den Ausprägungen „ja“ und „nein“ ist abhängig vom ODV-Serumspiegel.

# 4 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden zunächst Material und Methoden des GAP-3-Algorithmus in den Abschnitten 4.1 und 4.2 beschrieben. Im Abschn. 4.3 werden das Studiendesign, in Abschn. 4.4 die Stichprobe und schließlich im Abschn. 4.5 die Messinstrumente für diese Arbeit vorgestellt.

## 4.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Stichprobe von 88 an einer depressiven Störung erkrankten Patienten ausgewertet. Alle Patienten erhielten über einen maximalen Behandlungszeitraum von 6 Wochen Venlafaxin in einer mittleren Dosierung von 225 mg/d. Die Patienten rekrutierten sich aus GAP-3. Dieser Algorithmus verfolgte das Ziel, die Wirksamkeit systematischer Therapiealgorithmen mit der Behandlung nach freier Arztentscheidung in einer randomisiert-kontrollierten Studie zu vergleichen. Die Patienten dieser Arbeit rekrutierten sich aus den Algorithmus-Armen I und II (siehe Abbildung [Abb.]. 1).

## 4.2 Design des German-Algorithm-Project-3

Es soll zunächst das Gesamtprojekt in einer Übersicht dargestellt werden. GAP-3 wurde in Zusammenarbeit mit dem „Kompetenznetz Depression“ und Unterstützung des Ministeriums für Bildung und Forschung durchgeführt. 10 psychiatrische Kliniken der Bundesrepublik Deutschland nahmen daran teil (siehe Tabelle 4, Unterpunkt Studienort). Es handelte sich um eine 5-armige, randomisiert-kontrollierte und multizentrische Studie. Ziele der Untersuchung waren zum einen die Evaluation der Behandlungswirksamkeit unterschiedlicher Strategien, zum anderen die Behandlungsqualität, die Tolerabilität und die Akzeptanz der Behandlung. Ein weiterer entscheidender Vorteil des GAP-3 im Vergleich zum GAP-1 und GAP-2 bestand darin, dass ausschließlich unipolar depressiv erkrankte Patienten eingeschlossen wurden.

Alle Teilnehmer wurden zunächst randomisiert entweder dem Behandlungsarm der standardisiert-stufenweisen Behandlung **SSTR** (*Standardized stepwise*

*treatment regime*) mit den Unterarmen 1-3, dem computerisierten Dokumentations- und Expertensystem **CDES** (*computerized documentation and expert system*) oder der freien Behandlungswahl **TAU** (*treatment as usual*) zugeordnet (siehe Abb. 1).

<table>
<tr><th>Wochen</th><th colspan="6">SSTR I</th><th>CDES II</th><th>TAU III</th></tr>
<tr><td>0</td><td colspan="6">Absetzperiode</td><td rowspan="19">Softwarebasierte Psychopharmakotherapie</td><td rowspan="19">Freie Wahl der Behandlung</td></tr>
<tr><td>1-4</td><td colspan="6">Antidepressive Monotherapie</td></tr>
<tr><td>+ 2</td><td colspan="6">14-tägige Verlängerung der Vorstufe, wenn Partialresponse in der HAMD-21-Skala , d. h. maximal 6 Wochen Antidepressiva-Monotherapie</td></tr>
<tr><td>5-8</td><td colspan="2">SSTR 1<br><br>Lithium-Augmentation</td><td colspan="2">SSTR 2<br>Hochdosis antidepressive Monotherapie</td><td colspan="2">SSTR 3<br>Antidepressiva-Wechsel und Monotherapie</td></tr>
<tr><td>9+10</td><td colspan="2">Lithium-Monotherapie</td><td colspan="2">Lithium-Augmentation</td><td colspan="2">Lithium-Augmentation</td></tr>
<tr><td>11+12</td><td colspan="2">MAO-Inhibitor</td><td colspan="2">Lithium-Monotherapie</td><td colspan="2">Lithium-Monotherapie</td></tr>
<tr><td>13+14</td><td colspan="2">Hochdosis MAO-Inhibitor</td><td colspan="2">MAO-Inhibitor</td><td colspan="2">MAO-Inhibitor</td></tr>
<tr><td>15</td><td rowspan="2">E<br>K<br>T</td><td rowspan="2">oder<br>Ultrahochdosis MAO-Inhibitor</td><td colspan="2" rowspan="2">Hochdosis MAO-Inhibitor</td><td colspan="2" rowspan="2">Hochdosis MAO-Inhibitor</td></tr>
<tr><td>16</td></tr>
<tr><td>17</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">T3-Augmentation</td><td rowspan="4">EKT</td><td rowspan="2">Alternativ Ultrahochdosis MAO-Inhibitor</td><td rowspan="4">EKT</td><td rowspan="2">alternativ Ultrahochdosis MAO-Inhibitor</td></tr>
<tr><td>18</td></tr>
<tr><td>19</td><td colspan="2" rowspan="2"></td><td rowspan="2">T3-Augmentation</td><td rowspan="2">T3-Augmention</td></tr>
<tr><td>20</td></tr>
</table>

**Abb. 1: Gesamter GAP-3-Stufenplan**

**SSTR**-behandelte Patienten durchliefen zunächst folgenden Algorithmus. Nach einer initialen Absetzperiode erfolgte eine erneute randomisierte Zuordnung für ein Antidepressivum. Dies wurde 4 Wochen verabreicht. Es konnte zwischen folgenden Medikamente ausgewählt werden: Sertralin (mittlere Dosis 100 mg/d oder Hochdosis 200 mg/d), Venlafaxin (225/375), Reboxetin (8/12), Amitriptylin (150/300), Tranylcypromin (30/60 und bei Ultra-Hochdosis 80). Der Lithiumspiegel wurde im Serum wöchentlich während der Augmentation erhoben und gegebenenfalls angepasst. Die Zieldosis lag hierbei zwischen 0,6-0,8 mmol/l.

Es erfolgten 14-tägig Messungen anhand der HAMD-21-Skala und die Abnahme der Serumspiegel des Therapeutischen-Drug-Monitorings durch einen Studienmitarbeiter. Nach den ersten 4 Wochen wurde anhand der Auswertungen der HAMD-21-Skala pro Patient die weitere Behandlungstaktik festgelegt. Dazu

wurden die Erfolgskriterien vorab operationalisert. Diese sind in der Tabelle 2 dargestellt.

| **Erfolgskriterium** | **Operationaliserung als Zahlenwert in der HAMD-21-Skala** |
|---|---|
| Remission | ≤ 9 als absoluter Zahlenwert |
| Response<br>(post hoc für diese Arbeit) | ≥ 50 % Reduktion vom Ausgangswert |
| Partial-Response | ≥ 8 Reduktion vom Ausgangswert, oder:<br>≥ 30 % vom Ausgangswert ohne Remission |
| Non-Response | ≤ 8 und HAMD-21 >9 absolut |
| Early-Response<br>(post hoc für diese Arbeit) | ≥ 20 % reduziert vom Ausgangswert, innerhalb der Antidepressiva-Monotherapie-Stufe, einmalig nach 14 Tagen Behandlung |

**Tab. 2: Erfolgskriterien und Operationalisierung in der HAMD-21-Skala**

Bei Nonresponse wechselte der Patient in eine der SSTR-Algorithmusarme 1, 2 oder 3. Bei Partialresponse verblieben die Patienten noch 1x 14 Tage in der gleichen Stufe. Diese Verlängerung war nur einmalig zugelassen (4 Wochen und erneut 2 Wochen, d. h. maximal 6 Wochen). Daraus ergibt sich die für diese Arbeit vorliegende Behandlungsdauer.

Bei einer Remission erfolgte nach 2 Wochen eine Re-Testung. Wurde die Remission bestätigt, konnte für den Patienten die Studienteilnahme beendet werden. Wurde ein Rückfall mit einem HAMD-21-Wert von größer (>) 9-14 in absoluten Summenwerten ermittelt, erfolgte eine 14-tägige Stufenverlängerung. Kam es zu einem Rückfall mit einem HAMD-21-Wert ab > 15, erfolgte der Wechsel in die nächste Stufe.

Beim **CDES** handelte es sich um eine Wahrscheinlichkeitsmatrix, welche auf der Grundlage von 650 Patientenfällen entwickelt wurde. Die Behandlungsempfehlungen wurden dabei an die individuelle Krankengeschichte des Patienten angepasst. Diese umfasste Informationen zur Diagnose, Zustand bei Aufnahme, vorab eingenommenen Antidepressiva, deren Wirksamkeit, einer fraglichen Behandlungsresistenz oder Toleranz und begleitende somatische Erkrankungen. Mit Hilfe eines Software-Programms wurde eine Wahrscheinlichkeit für eine Response berechnet. Fiel das Ergebnis positiv aus, konnte die Behandlung beibehalten werden. Traf dies nicht zu, wurde durch das Software-Programm

entweder eine Dosiseskalation, eine Augmentationsstrategie oder ein Antidepressivawechsel vorgeschlagen.
Im Kontrollgruppenarm **TAU** konnte eine freie Wahl der Behandlung stattfinden.

Insgesamt wurden 475 Patienten in das GAP-3 eingeschlossen. Von diesen gingen 429 Patienten aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in die Auswertungen ein. 11 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nach der Randomisierung einen HAMD-21-Skalen-Wert kleiner (<) 15 aufwiesen. Die Anzahl reduzierte sich um weitere 26 Patienten, da sich nach den diagnostischen Erhebungen eine unipolare Depression nicht bestätigte. Bei weiteren 9 Patienten fehlten die Aufnahmedaten.
**Einschlusskriterien** für die Patienten waren eine über das SKID-I-Interview evaluierte Diagnose einer depressiven Episode mit den Ausprägungen leicht, mittel, schwer und psychotisch. Diese Episode konnte erstmalig oder wiederholt aufgetreten sein. Auf der HAMD-21-Skala musste der Wert (gleich beziehungsweise größer) ≥ 15 sein. Eine Randomisierung erfolgte für jeden Studienarm.
**Klinische und soziodemografische Variablen** wurden zu Beginn der Studie mit der psychiatrischen Basisdokumentation nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Cording 1995) erhoben. Des Weiteren wurden Ausgangs- und Verlaufswerte der HAMD-21-Skala, des Beck-Depressions-Inventars, der *Clinical-Global-Impression-Scale* und der *Young-Mania-Rating-Scale* erfaßt. Zusätzlich wurden im SKID-II Persönlichkeitsstörungen als Komorbidität erhoben. Für die Stichprobe stellte sich heraus, dass die Komorbiditätsangaben mit 20,2 % für diese Patientenstichprobe im Vergleich zu Literaturangaben niedrig waren.
Eine eindeutige Erklärung dafür lässt sich nicht liefern, da nur für einen Patienten der Stichprobe keine Daten des SKID-II vorlagen. Diskutiert wird dies in Kapitel 6.
**Ausschlusskriterien** waren Schwangerschaft oder Stillen sowie eine vorbestehende Langzeitmedikation, die nicht absetzbar war. Des Weiteren wurden medizinische Konditionen berücksichtigt, welche eine der im Algorithmus vorgeschlagenen Behandlungsmöglichkeiten limitierte. So schloss z. B. eine Niereninsuffizienz die Lithiumbehandlung aus.

**Einschränkungen** wurden für Begleitbehandlungen bei Patienten im SSTR vorgenommen. Lorazepam und Hypnotika (Nichtbenzodiazepine) wie Zopiclon und Zolpidem waren zur Behandlung von Agitation, Ängstlichkeit oder Schlafproblemen zugelassen. Bei einer schweren depressiven Episode waren Risperidon bis 4 mg/d und Olanzapin bis 15 mg/d als Komedikation einsetzbar. Zur Blutdruckregulierung konnten Dihydroergotamine und Propanolol, insbesondere bei der MAO-Inhibitoren-Behandlung, eingesetzt werden. Zusätzliche nichtpharmakologische Behandlungen unterlagen keinen Beschränkungen.

## 4.3 Design dieser Studie

Der relevante Abschnitt des GAP-3 für diese Arbeit bezieht sich auf die maximal ersten 6 Wochen Behandlung. Die Patienten rekrutierten sich aus den Studienarmen I (SSTR) und II (CDES), welche in Abbildung 2 grau unterlegt sind. Die Patienten dieser Studienarme konnten zusammengefasst werden, da sie die gleichen Einschlusskritierien mit einer Behandung von Venlafaxin 225 mg/d in den ersten 6 Behandlungswochen erfüllten.

| **Woche** | **Versuchsgruppen** | | **Kontrollgruppe** |
|---|---|---|---|
| 0 | **SSTR**<br>**I** | **CDES**<br>**II** | **TAU**<br>**III** |
| HAMD | | | |
| 1 | Antidepressive-Monotherapie mit Venlafaxin 225 mg/d | Softwarebasierte Psychopharmako-Therapie mit Venlafaxin 225 mg/d | Freie Wahl der Behandlung |
| 2 | | | |
| HAMD | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| HAMD | | | |
| 4+2= 6 Wochen | einmalige,14-tägige Verlängerung, wenn Teilremission im HAMD | | |
| HAMD | | | |

**Abb. 2: Relevanter Bereich des GAP-3 für die vorliegende Arbeit**

## 4.4 Stichprobe

Von 429 in GAP-3 ausgewerteten Patienten erhielten 204 Patienten Venlafaxin. 225 Patienten wurde ein anderes Antidepressivum verabreicht. Von den 204 mit Venlafaxin behandelten Patienten erfüllten 116 Patienten nicht die Kriterien für diese Studie. Im Einzelnen fehlten bei 16 Patienten die Blutabnahmen und bei weiteren 23 Patienten die Dokumentationsbögen des Therapeutischen-Drug-Monitoring nach 14 Tagen Behandlung. Von 38 Patienten waren die HAMD-21-Folgedokumentationen und bei 8 Patienten die Venlafaxin-Dosisangaben nicht vorhanden. Weitere 15 Patienten erhielten Venlafaxin in einer abweichenden Dosierung. Bei 16 Patienten war die Dosierung im Zeitraum der maximal 42 Behandlungstage geändert worden.
88 Patienten verblieben zur Auswertung in dieser Studie, wobei wiederum 82 Patienten auf den SSTR mit 93,2 % und und 6 Patienten auf den CDES mit 6,8 % entfielen. Im Kontrollarm war kein Patient mit Venlafaxin behandelt worden. Von den 88 Patienten verblieben 16 Patienten 2 Wochen (18,2 %), weitere 19 Patienten 4 Wochen (21,6 %) und schließlich 8 Patienten insgesamt 6 Wochen (9,1 %) bis zum Erreichen einer Remission (48,9 %) in der Studie.

## 4.5 Erhebungsinstrumente

Als Messinstrumente wurden die HAMD-21-Skala, die Skala zur Erhebung von Nebenwirkungen (*UKU-Side-Effects-Rating-Scale*) sowie die Serumspiegel des Therapeutischen-Drug-Monitoring eingesetzt.

### 4.5.1 Hamilton-Depressions-Rating-21-Skala

Die HAMD-21-Skala ist eine Fremdbeurteilungssklala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression (siehe Anhang, Anlage 2). Sie gilt nach Stieglitz et al. (2006) als Standardinstrument und wird zur Evaluation von Therapieerfolg empfohlen. Von Hamilton ursprünglich mit 17 Items entwickelt wurde die Skala dann auf 21 Items mit folgenden 4 Symptomen beziehungsweise Symptomgruppen erweitert: Tagesschwankungen, Depersonalisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome (Hamilton 1960; Stieglitz et al., 2006). Diese

Merkmale dienen der Erhebung weiterer klinisch relevanter Hinweise und werden in der HAMD-21-Skala zur Einschätzung des Schweregrades der Depression mit herangezogen. Die Schweregraduierung einer Depression erfolgt in 3 Stufen mit leichtgradig 10-19, mittelgradig 20-29 und schwergradig mit maximal 30 Punkten.

### 4.5.2 UKU-Side-Effects-Rating-Scale

Die Selbst- und Fremdbeurteilungsskala von Nebenwirkungen *Udvalg-for-Kliniske-Undersøgelser-side-effects-rating-scale* (UKU) von Lingjaerde et al. (1987; siehe Anhang, Anlage 3) besteht aus insgesamt 3 Teilen. Im ersten Teil werden in 4 Subskalen psychische, neurologische, autonome oder sonstige Nebenwirkungen durch insgesamt 48 Einzelitems abgebildet. Die Items beinhalten eine Eigen- und Fremdbeurteilung in 4 quantifizierbaren Ausprägungsgraden 0-3. Diese Angaben wurden in dieser Studie nur berücksichtigt, wenn der klinische Rater einen kausalen Zusammenhang zur Medikation mit Venlafaxin gewertet hatte. In der Auswertung wurde neben den 4 bestehenden Subskalen eine weitere Subskala mit sexuellen Beschwerden aus 6 Einzelitems gruppiert. Die Items sind gesteigerte oder verminderte Libido, erektile Dysfunktion, ejakulatorische Störungen, Orgasmusstörungen und trockene Vagina. Die UKU-Teile 2 und 3 wurden nicht in die Auswertung dieser Studie einbezogen. Der 2. Teil schätzt die Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit des Patienten durch bestehende Nebenwirkungen ein. Der 3. Teil enthält die vom Behandler gezogene Konsequenz für die weitere Behandlung. Bei 81 von 88 Patienten dieser Stichprobe lagen Daten des 1. UKU-Teils vor und gingen in die Auswertung ein.
Es wurde in dieser Arbeit untersucht, inwiefern die Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring mit dem Gesamt-, dem Venlafaxin- und dem ODV-Serumspiegel sowie dem metabolischen Ratio aus Venlafaxin und ODV im signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen standen.

### 4.5.3 Therapeutisches-Drug-Monitoring

Die Blutabnahmen für das Therapeutische-Drug-Monitoring im GAP-3 fanden 14-tägig unter *Steady-state*- (Fließgleichgewicht-) Bedingungen nach mindestens 7 Tagen kontinuierlicher Einnahme von Venlafaxin statt. Die 88 Patienten wurden innerhalb einer Woche auf die mittlere Dosierung von 225 mg/d eingestellt. Serumabnahmen erfolgten morgens nüchtern. Das Medikament sollte mindestens 12 Stunden und höchstens 24 Stunden vorher eingenommen worden sein. Es wurden 7 Milliliter (ml) venöses Blut in einer Monovette ohne Zusätze abgenommen. Nach 30-60 Minuten (min) Koagulation bei Raumtemperatur folgte eine Zentrifugierung bei 1500 Gramm für 10 min. Das Serum wurde anschließend in einem Polyprophylen-Röhrchen nach Mainz in das neurochmische Labor unter der Leitung von Professor C. Hiemke gesandt oder bei –20 Grad Celsius gelagert bis es weiter analysiert wurde. Die Zeitkriterien wurden gemäß den AGNP-Leitlinien von Baumann et al. (2004) angewandt. Aufgrund dieser Leitlinien ist gemäß der Pharmakokinetik und -dynamik nach 14 Tagen durchgehender Einnahme von Venlafaxin von einem stabilen Spiegel des Gesamtserums, des Venlafaxins und des ODV auszugehen. Die quantitative Auswertung erfolgte für Venlafaxin und ODV mit automatisierter Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie.
Anschließend wurde das Serum anhand einer Fluoreszenz-Messung bei einer Anstrahlungswellenlänge von 220 Nanometer (nm) und einer Abstrahlungs-wellenlänge von 305 nm erfasst. Zur Kalibrierung wurden Venlafaxin und ODV verwandt. Die Retentionszeiten betrugen für Venlafaxin 17,9 min und für ODV 17 min.

### 4.5.4 Statistik

Aufgrund der Skalierung der einzelnen Variablen wurden unterschiedliche statistische Verfahren verwandt. Metrisch skalierte Variablen wurden auf Mittelwertsunterschiede mit T-Tests überprüft. Zusammenhänge dichotomisierter Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-($\chi 2$)-Test nach Pearson ausgewertet.

Richtungszusammenhänge wurden anhand der binär-logistischen und der linearen Regression untersucht. Für die Überlebenszeit-Analyse wurde die Kaplan-Meier-Methode verwandt. Alle Berechnungen wurden mit der PASW-Statistics-18-Version erstellt. Für alle statistischen Verfahren wurde der Alpha-Fehler bei 5 % festgelegt.

Die abhängigen Variablen Remission und Response wurden anhand der HAMD-21-Skala operationalisiert. Ebenso die unabhängige Variable Early-Response (siehe Tabelle 2). Die Serumspiegel des Therapeutischen-Drug-Monitoring, bestehend aus dem Gesamt-, dem Venlafaxin- und dem ODV-Serumspiegel, wurden in mg angegeben. Die linearen, die logarithmierten sowie die gruppierten metabolischen Ratios wurden als Zahlenwerte ohne Einheit für das Medikament Venlafaxin angegeben.

**Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit werden klinische und biologische Variablen hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit als Prädiktoren für einen Therapieerfolg untersucht. Dies erfolgt am Beispiel des Medikaments Venlafaxin, welches in einer mittleren Dosierung von 225mg/d verabreicht wurde. Die Patienten rekrutierten sich aus dem GAP-3-Algorithmus. Der gesamte Untersuchungszeitraum betrug maximal 6 Wochen.

# 5 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchungen der Arbeit vorgestellt. Zunächst erfolgt im Kapitel 5.1 die Darstellung der deskriptiv-statistischen Ergebnisse der Stichprobe. Im Kapitel 5.2 werden die Ergebnisse des Therapeutischen-Drug-Monitoring, im Kapitel 5.3 die Verteilungen von Nebenwirkungen anhand der UKU-Skala und schließlich ab Kapitel 5.4 die Ergebnisse für die Hypothesen H 1 bis H 15 vorgestellt.

## 5.1 Deskriptiv-statistische Ergebnisse der Stichprobe

Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über Alter, Erstmanifestation der depressiven Erkrankung, Anzahl der Episoden, Behandlungsdauer, Hauptdiagnosen mit Schweregraden, Nebendiagnosen, Studienarmzugehörigkeit, Geschlecht, Dauer der bestehenden Episode und Studienort.

| Kriterium | Häufigkeit = n | Mittelwert | Standardabweichung |
|---|---|---|---|
| **Alter (in Jahren)** | 88 | 45,39 | 13,016 |
| **Erstmanifestation (Alter in Jahren)** | 83 | 34,25 | 14,111 |
| **Anzahl Episoden** | 60 | 2,52 | 2,885 |
| **Behandlungsdauer (inTagen)** | 88 | 25,77 | 10,374 |

**Tab. 3: Übersicht der Kriterien Alter, Erstmanifestation, Anzahl der Episoden und Behandlungsdauer**

| Kriterium | n | Prozent (%) |
|---|---|---|
| **Diagnose** | | |
| ICD-10 F32. | 39 | 44,3 |
| ICD-10 F33. | 49 | 55,7 |
| gesamt | 88 | 100,0 |
| **Schweregrad** | | |
| leicht | 2 | 2,3 |
| mittel | 41 | 46,6 |
| schwer | 41 | 46,6 |
| psychotisch | 4 | 4,5 |
| gesamt | 88 | 100,0 |
| **Nebendiagnose** | | |
| Alkoholabhängigkeit | 4 | 4,5 |
| Substanzabhängigkeit | 1 | 1,1 |
| Dysthymia | 3 | 2,3 |
| Soziale Phobie | 1 | 1,1 |
| Panikstörung | 1 | 1,1 |
| Somatisierungsstörung | 1 | 1,1 |
| kombinierte Persönlichkeitsstörung | 7 | 7,9 |
| Eßstörung | 1 | 1,1 |
| fehlend | 1 | 1,1 |
| keine Nebendiagnose | 68 | 78,7 |
| gesamt | 88 | 100,0 |
| **Studienarmzugehörigkeit** | | |
| SSTR | 82 | 93,2 |
| CDES | 6 | 6,8 |
| gesamt | 88 | 100,0 |
| **Geschlecht** | | |
| weiblich | 62 | 70,5 |
| männlich | 26 | 29,5 |
| gesamt | 88 | 100,0 |
| **Dauer der jetzigen Episode** | | |
| < 1 Monat | 14 | 15,9 |
| < 3 Monate | 21 | 23,9 |
| < 6 Monate | 22 | 25,0 |
| < 1 Jahr | 14 | 15,9 |
| > 2 Jahre bis 10 Jahre | 13 | 14,8 |
| unbekannt | 4 | 4,5 |
| gesamt | 88 | 100,0 |
| **Studienort** | | |
| Freie Universität Berlin | 15 | 17,0 |
| Düsseldorf | 2 | 2,3 |
| Gabersee | 5 | 5,7 |
| Ludwig-Maximilian-Universtät München | 9 | 10,2 |
| Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin | 18 | 20,5 |
| Halle | 4 | 4,5 |
| Heidelberg | 3 | 3,4 |
| Charité Berlin | 28 | 31,8 |
| Sankt-Hedwig-Krankenhaus Berlin | 1 | 1,1 |
| Sankt-Joseph-Krankenhaus Berlin | 3 | 3,4 |
| gesamt | 88 | 100,0 |

**Tab. 4: Übersicht der Kriterien Diagnose, Schweregrad, Nebendiagnose, Studienarmzugehörigkeit, Geschlecht, Dauer der Episode und Studienort**

Es ließ sich kein signifikanter Einfluß der Variablen Diagnose, Studienarmzugehörigkeit und Studienorte hinsichtlich Remission und Response nachweisen.

Für die Remission und die Response ergab sich eine Unabhängigkeit der Variablen in den $\chi^2$-Berechnungen für die soziodemografischen Angaben Geschlecht, Schulbildung und Berufsstand. Es ergaben sich weiterhin keine signifikanten Abweichungen der Mittelwerte in den T-Tests für die Variablen Alter und *Body-Mass-Index*.

## 5.2 Ergebnisse des Therapeutischen-Drug-Monitoring

Die Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring nehmen für diese Stichprobe, die in Tabelle 5 veranschaulichte Verteilung an. Dargestellt sind Gesamt-, Venlafaxin-, ODV-Serumspiegel, lineares Ratio von ODV zu Venlafaxin und logarithmiertes Ratio von Venlafaxin zu ODV.

| **Variable** | **n** | **Prozent** | **Mittelwert** | **Standardfehler des Mittelwertes** | **Standard-abweichung** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gesamt-Serumspiegel** (Venlafaxin+ODV) [ng/ml] | 88 | 100,0 | 361,30 | 17,35 | 162,75 |
| 3 Gruppen 0-194 ng/ml | 9 | 10,2 | | | |
| 195-400 ng/ml | 55 | 62,5 | | | |
| > 401 ng/ml | 24 | 27,3 | | | |
| **Venlafaxin-Serumspiegel** [ng/ml] | 88 | 100,0 | 121,13 | 15,33 | 143,76 |
| **ODV-Serumspiegel** [ng/ml] | 88 | 100,0 | 240,17 | 10,08 | 94,57 |
| ODV-Spiegel in 2 Gruppen nach Mittelwert der Stichprobe | | | | | |
| 0-240,17 ng/ml | 50 | 56,8 | | | |
| > 240,17 ng/ml | 38 | 43,2 | | | |
| **Ratio** (ODV zu Venlafaxin) | 88 | 100,0 | 3,606 | 0,291 | 2,73 |
| **Logarithmiertes Ratio** (Venlafaxin zu ODV) | 88 | 100,0 | -0,420 | 0,042 | 0,39 |

**Tab. 5: Zahlenwerte des Therapeutischen-Drug-Monitoring für Gesamt-, Venlafaxin-, ODV-Serumspiegeln sowie lineares und logarithmiertes Ratio**

Zwischen den einzelnen Serumspiegeln sind folgende Interkorrelationen nachweisbar. Der Gesamt-Serumspiegel korreliert signifikant mit dem Venlafaxin-Serum-Spiegel bei Werten von r=0,820; p=0,000. Des Weiteren korreliert der Gesamt-Serumspiegel signifikant mit dem ODV-Spiegel bei Werten von r=0,511; p=0,000. Es lässt sich keine signifikante Interkorrelation zwischen Venlafaxin- und ODV-Serumspiegel bei Werten von r= -0,074; p=0,515 nachweisen.

Die Zuordnung der 88 Patienten nach genotypisch gesichertem Metabolisierungsstatus und daraus abgeleiteten Ratio-Bereichen für PM, IM, EM oder UM der Autoren Shams et al. (2006), Veefkind et al. (2000), v. d. Weide et al. (2005) und Nichols et al. (2009a) wird in Tabelle 6 dargestellt.
Die Anzahlen der Patienten für diese Phänotypen variierten aufgrund der unterschiedlichen Ratio-Bereiche der 4 Autoren stark in dieser Stichprobe.
So wiesen nach den Ratio-Bereichen von Shams et al. 2 Patienten und nach der Einteilung von Nichols et al. 9 Patienten einen PM-Status auf. In der Gruppe der UM variierte die Anzahl zwischen 2 Patienten nach Veefkind et al. und 31 Patienten nach van der Weide et al.

| **Ratio-Gruppe n** | **PM-Status** | **n** | **Bereich zwischen PM und EM** | **n** | **EM-Status** | **n** | **IM-Status** | **n** | **UM-Status** | **n** | **gesamt** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Shams et al.** | ≤ 0,3 | 2 | nicht zugeordnet 0.31- 0.99 | 7 | 1,00- 5,2 | | | 63 | ≥ 5,21 | 16 | 88 |
| **Veefkind et al.** | 0,0-0,49 | 6 | nicht zugeordnet 0,5 –0,99 | 3 | 1,00-10,0 | 77 | nein | | > 10,0 | 2 | 88 |
| **Nichols et al.** | 0,0-0,99 | 9 | | | 1,00 – größter | 79 | nein | | nicht zugeordnet | | 88 |
| **v. d. Weide et al.** (log MR) | > 0,2 bis größter Wert | 7 | zwischen PM und UM nicht zugeordnet - 0,60 bis 0,2 | | | | | 50 | größter negativer Wert bis -0,61 | 31 | 88 |

**Tab. 6: Verteilung der 88 Patienten nach metabolischen Ratio-Bereichen der Autoren Shams et. al, Veefkind et al., Nichols et al. und van der Weide et al.**

Die Darstellung der Ergebnisse für einen möglichen Zusammenhang des metabolischen Ratios in Bezug auf die Erfolgsvariablen Response und Remission erfolgt im Hauptergebnisteil (Abschn. 5.4).

## 5.3 Verteilungen von Nebenwirkungen anhand der UKU-Skala

Hinsichtlich der Anzahl der in der UKU-Skala in einem kausalen Zusammenhang gewerteten Nebenwirkungen ergibt sich für die Einzelitems über alle Subskalen hinweg folgende Verteilung.

**Hauptsächlich** traten in Zusammenhang mit der Einnahme von Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg/d die folgenden Nebenwirkungen auf: 33 Patienten (37,5 %) klagten über verminderten Speichelfluss, 17 Patienten (19,3 %) über eine verstärkte Transpirationsneigung, 15 Patienten (17 %) jeweils über Übelkeit/Erbrechen, innere Anspannung oder Obstipation. Akkommodations-schwierigkeiten wurden von 14 Patienten (15,9 %) berichtet. 12 Patienten (13,6 %) beklagten jeweils Asthenie/Müdigkeit oder Tremor.

**Ferner** berichteten 7 (8 %) von insgesamt 81 Patienten eine verkürzte Schlafdauer, 6 Patienten (6,8 %) jeweils über Schläfrigkeit, Diarrhoe, orthostatischen Schwindel oder Spannungskopfschmerz.

Je 4 Patienten (4,5 %) beklagten Palpitationen/Tachykardie oder unspezifische Formen von Kopfschmerz und je 3 Patienten (3,4 %) eine geminderte Libido.

**Selten** berichteten schließlich je 2 Patienten (2,3 %) Konzentrations-schwierigkeiten, eine verlängerte Schlafdauer, Miktionsschwierigkeiten, Gewichtszunahme oder Pruritus. Je 1 Patient (1,1 %) berichtete Gedächtnis-schwierigkeiten, Photosensibilität, Akathesie, Polyurie/Polydypsie, verstärkten Speichelfluß oder Parästhesie.

## 5.4 Ergebnisse der Hypothesen H 1bis H 15

Die Ergebnisse der Hypothesen werden in die 4 Unterabschnitte 5.4.1 - 5.4.4 gegliedert.

### 5.4.1 Ergebnisse der Hypothesen H 1 und H 2

Es folgt die Ergebnisdarstellung für die Untersuchung, ob eine Early-Response im Zusammenhang mit den Erfolgsvariablen Remission und Response steht.

**H 1 Eine Remission steht im Zusammenhang mit einer Early-Response nach 14 Tagen unter Venlafaxin 225 mg/d.**

Die Variable Remission wurde als absoluter Summenwert HAMD-21 ≤ 9 und die Early-Response als 20 %-ige Reduktion des Summenwertes in der HAMD-21-Skala operationalisiert.

Im Verlauf der Behandlung remittierten von 88 Patienten 43 (48,9 %) und 45 (51,1 %) nicht.

Der $\chi^2$-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Early-Response und einer Remission im Verlauf der maximal 6-wöchigen Behandlung mit den Werten $\chi^2$= 6,465; df=1; p=0,011.

Patienten ohne Early-Response remittierten demnach signifikant seltener, als bei einer Unabhängigkeit der Variablen zu erwarten gewesen wäre. Tabelle 7 stellt die Verteilung dar. Die Abbildung 3 verdeutlicht den Zusammenhang grafisch.

| | | | **Remission** | | **Gesamt** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **nein** | **ja** | |
| **Early-Response** | **nein** | Anzahl | 17 | 6 | 23 (26,1 %) |
| | | Erwartete Anzahl | 11,8 | 11,2 | 23,0 |
| | | Standardisierte Residuen | 1,5 | - 1,6 | |
| | **ja** | Anzahl | 28 | 37 | 65 (73,9 %) |
| | | Erwartete Anzahl | 33,2 | 31,8 | 65,0 |
| | | Standardisierte Residuen | -0,9 | 0,9 | |
| **Gesamt** | | Anzahl | 45 (51,1 %) | 43 (48,9 %) | 88 (100 %) |
| | | Erwartete Anzahl | 45,0 | 43,0 | 88,0 |

**Tab. 7: Kreuztabelle der Verteilung von Early-Response und Remission bei 88 Patienten**

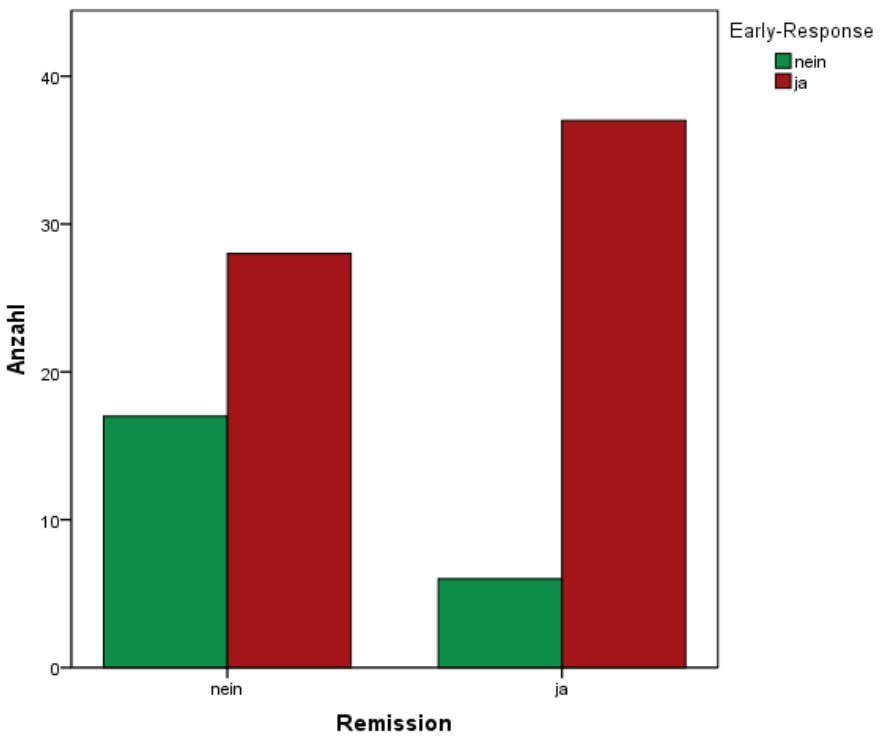


**Abb. 3: Balkendiagrann Remission und Early-Response**

Des Weiteren trat eine Remission innerhalb der Behandlung bei einem Eintreten einer Early-Response nach 14 Tagen signifikant früher ein. So zeigte sich anhand der Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan-Meier-Methode ein signifikantes Ergebnis mit den Werten Log Rank $\chi^2$=5,716; p=0,017.

Für die 43 remittierten Patienten ließ sich bei 37 Patienten (86 %) eine Remission mit einer Early-Response gemeinsam ermitteln. Die Remission trat im Mittel um 7,35 Tage früher ein und die Patienten benötigten bis zur Remission durchschnittlich 31,15 Tage mit einem Konfidenzintervall von 28,12 - 34,13 Tagen.

Nur bei 6 Patienten (13,9 %) kam es zur Remission ohne vorangegangene Early-Response nach 14 Tagen. Diese Patienten benötigten dazu im Mittel 38,5 Tage mit einem Konfidenzintervall von 35,59 - 41,41 Tagen. Die Falldarstellung ist in Tabelle 8 verdeutlicht. In Abbildung 4 ist die Überlebensfunktion mit dem zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Eintreten und Nichteintreten einer Remission in Abhängigkeit von der Early-Response und der Dauer der Behandlung dargestellt.

| Early Response | Gesamtzahl | Remission | Zensiert: keine Remission | |
|---|---|---|---|---|
| | | | n | Prozent |
| **nein** | 23 | 6 | 17 | 73,9 % |
| **ja** | 65 | 37 | 28 | 43,1 % |
| **Gesamt** | 88 | 43 | 45 | 51,1 % |

**Tab. 8: Falldarstellung Kaplan-Meier-Analyse für Early-Response und Remission**

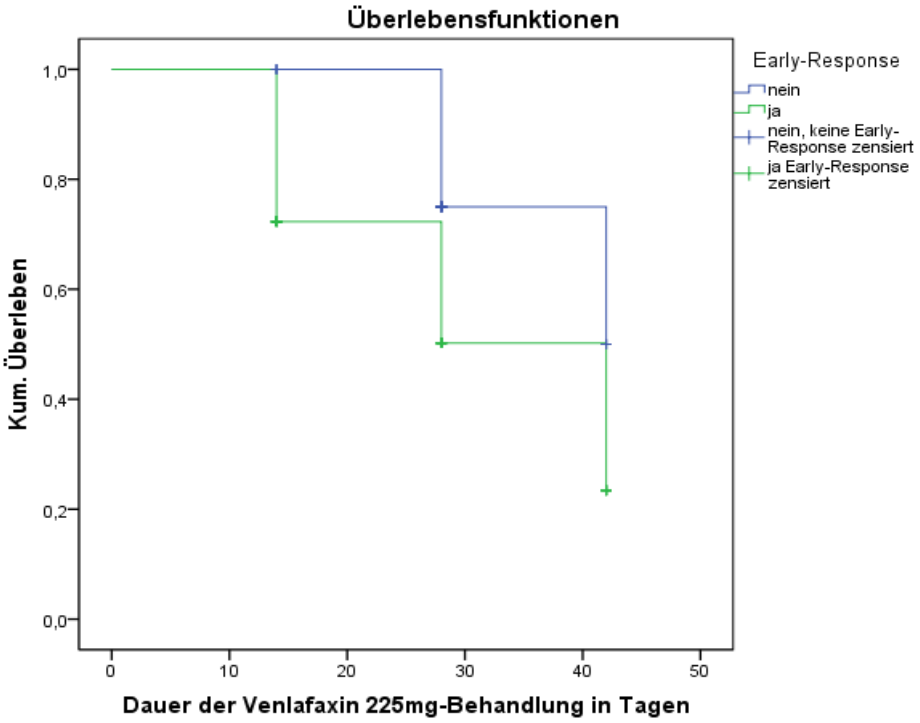


**Abb. 4: Überlebensfunktion Remission und Early-Response**

## H 2 Eine Response steht im Zusammenhang mit einer Early-Response nach 14 Tagen unter Venlafaxin 225 mg/d.

Die Variable Response wurde als 50 %-ige Reduktion vom Ausgangswert in der HAMD-21-Skala und die Variable Early-Response als 20 %-ige Reduktion des Summenwertes in der HAMD-21-Skala nach 14 Tagen Behandlung operationalisiert.

Von 88 Patienten respondierten 55 Patienten (62,5 %) im Verlauf der Behandlung von maximal 42 Tagen. 33 Patienten (37,5 %) von insgesamt 88 Patienten respondierten nicht.

Der $\chi^2$-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Early-Response und dem Eintreten einer Response mit den Werten $\chi^2$= 7,256; df=1; p=0,007.

Patienten ohne Early-Response zeigten demnach signifikant weniger eine Response als bei Unabhängigkeit der Variablen zu erwarten gewesen wäre. Die Verteilungen sind in Tabelle 9 verzeichnet und in Abbildung 5 grafisch veranschaulicht.

| | | | Response | | Gesamt |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **nein** | **ja** | |
| **Early-Response** | **nein** | Anzahl | 14 | 9 | 23 (26,1 %) |
| | | Erwartete Anzahl | 8,6 | 14,4 | 23 |
| | | Standardisierte Residuen | 1,8 | -1,4 | |
| | **ja** | Anzahl | 19 | 46 | 65 (73,86 %) |
| | | Erwartete Anzahl | 24,4 | 40,6 | 65 |
| | | Standardisierte Residuen | -1,1 | 0,8 | |
| **Gesamt** | | Anzahl | 33 (37,5 %) | 55 (62,5 %) | 88 (100 %) |
| | | Erwartete Anzahl | 33,0 | 55,0 | 88 |

**Tab. 9: Kreuztabelle der Verteilung von Early-Response und Response bei 88 Patienten**

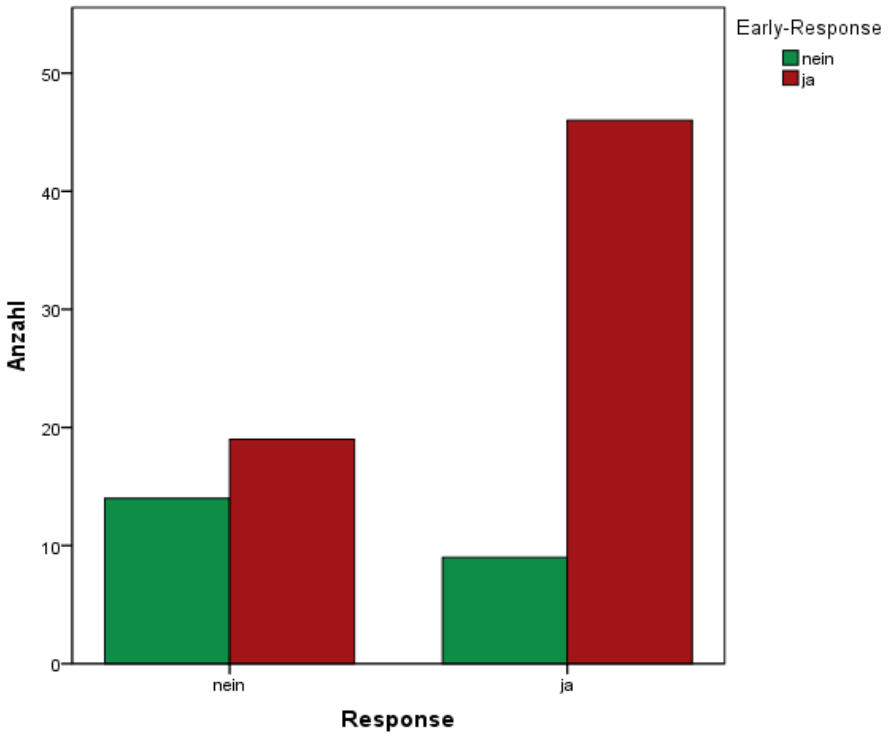


**Abb. 5: Balkendiagramm Response und Early-Response**

Des Weiteren trat eine Response signifikant früher ein, wenn auch eine Early-Response nach 14 Tagen Behandlung eingetreten war. In der Kaplan-Meier-Analyse ließen sich signifikante Werte mit Log Rank $\chi^2$=5,401; p=0,02 ermitteln.

Für die 55 respondierenden Patienten ließ sich bei 46 Patienten (83,6 %) eine Response zusammen mit einer Early-Response ermitteln. Diese Patienten respondierten im Mittel um 7,84 Tage früher und benötigten bis zur Response durchschnittlich 29,96 Tage mit einem Konfidenzintervall von 26,98 - 32,95 Tagen. Nur bei 9 Patienten (16,36 %) kam es zur Response ohne vorangegangene Early-Response nach 14 Tagen. Diese Patienten benötigten dazu im Mittel 37,8 Tage mit einem Konfidenzintervall von 34,82 - 40,78 Tagen. Die Falldarstellung ist in Tabelle 10 dargestellt. Die Abbildung 6 veranschaulicht dazu die Überlebens-funktion des zeitlichen Zusammenhangs zwischen dem Eintreten und Nichteintreten einer Response in Abhängigkeit von der Early-Response und der Dauer der Behandlung.

| Early-Response | Gesamtzahl | Response | Zensiert: keine Response | |
|---|---|---|---|---|
| | | | n | Prozent |
| **nein** | 23 | 9 | 14 | 60,9 % |
| **ja** | 65 | 46 | 19 | 29,2 % |
| **Gesamt** | 88 | 55 | 33 | 37,5 % |

**Tab. 10: Falldarstellung der Überlebensanalyse Early-Response und Response**

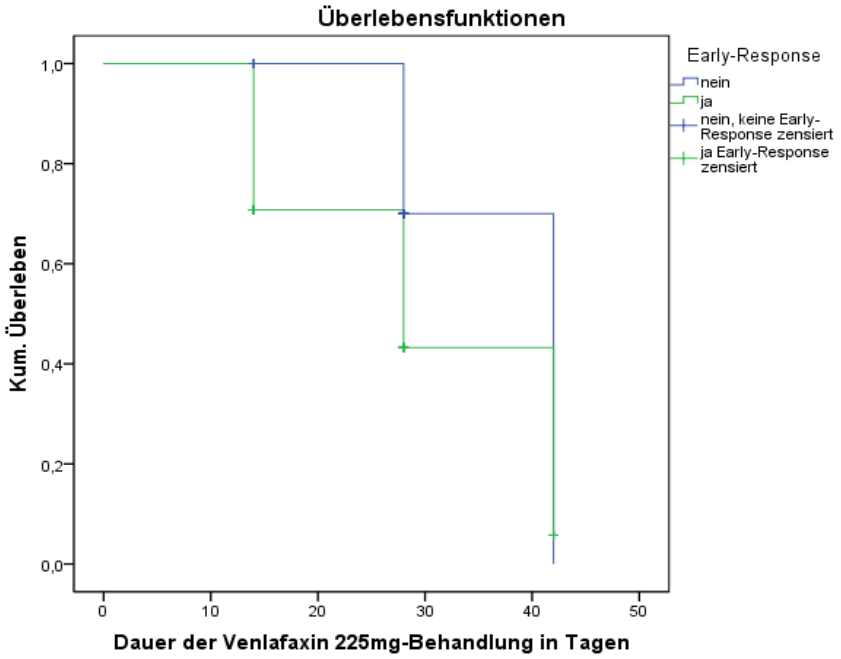


**Abb. 6: Überlebensfunktion Reponse und Early-Response**

### 5.4.2 Ergebnisse der Hypothesen H 3 bis H 10

In den Hypothesen H 3 - H 10 wird der mögliche Einfluss der Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring auf die Erfolgsvariablen Remission und Response dargestellt. Die Variablen sind im Einzelnen der Gesamt-, der Venlafaxin- und der ODV-Serumspiegel sowie das metabolische Ratio.

**H 3 Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren Gesamt-Serumspiegel des Medikamentes Venlafaxin 225 mg/d.**

Die Überprüfung der Hypothese mit Hilfe der binär-logistischen Regression zeigte keine Abhängigkeit der dichotomen Variable Remission von der metrischen Variable Gesamt-Serumspiegel mit den Werten $\chi^2$=1,230; df=1; p=0,267.
Die Gesamt-Serumspiegel unterschieden sich nicht signifikant voneinander mit den Werten Regressionskoeffizient B=0,001; df=1; p=0,278 und Exp(B)=1,001.
Das Eintreten einer Remission ist demzufolge nicht abhängig von der Höhe des Gesamt-Serumspiegels nach 14 Tagen Einnahme des Medikaments Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg/d.
Die orientierende Untersuchung der Gesamt-Serumspiegel nach Gruppen-Einteilungen der Konsensusleitlinie der AGNP (Baumann et al. (2004) ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Eintreten einer Remission mit den Werten $\chi^2$=2,458; df=2; p=0,293. Die Einteilung nach AGNP-Konsensusleitlinie erfolgte hierbei in 3 Gruppen nach einem optimalen Spiegel zwischen 194-400 ng/ml sowie einem Spiegel < 194 ng/ml und einem Spiegel > 400 ng/ml. In Tabelle 11 sind die Verteilungen dargestellt.

| | | | Remission | | Gesamt |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | nein | ja | |
| **Gesamt-Serumspiegel [ODV + Venlafaxin ]** | **0-194 ng/ml** | Anzahl | 5,0 | 4,0 | 9,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 4,6 | 4,4 | 9,0 |
| | | Residuen | 0,4 | -0,4 | |
| | | Standardisierte Residuen | 0,2 | -0,2 | |
| | **195-400 ng/ml** | Anzahl | 31,0 | 24,0 | 55,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 28,1 | 26,9 | 55,0 |
| | | Residuen | 2,9 | -2,9 | |
| | | Standardisierte Residuen | 0,5 | -0,6 | |
| | **> 400 ng/ml** | Anzahl | 9,0 | 15,0 | 24,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 12,3 | 11,7 | 24,0 |
| | | Residuen | -3,3 | 3,3 | |
| | | Standardisierte Residuen | -0,9 | 1,0 | |
| **Gesamt** | | Anzahl | 45,0 | 43,0 | 88,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 45,0 | 43,0 | 88,0 |

**Tab. 11: Kreuztabelle der Verteilung von Gesamt-Serumspiegel in 3 Gruppen nach AGNP-Leitlinien und Remission bei 88 Patienten**

## H 4 Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren Gesamtserum-Spiegel des Medikamentes Venlafaxin 225 mg/d.

Die Überprüfung der Hypothese anhand der binär-logistischen Regression zeigte keine Abhängigkeit der dichotomen Variable Response von der linearen Variable Gesamt-Serumspiegel mit den Werten $\chi^2$=0,075; df=1; p=0,785.

Die Gesamt-Serumspiegel unterschieden sich nicht signifikant voneinander mit den Werten Regressionskoeffizient B=0,000; df=1; p=0,786; Exp(B)=1,000.

Das Eintreten einer Response ist nicht abhängig von der Höhe des Gesamt-Serumspiegels nach 14 Tagen Einnahme des Medikaments Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg/d.

Ebenso ergab die orientierende Untersuchung nach Gruppen-Einteilung der empfohlenen Gesamt-Serumspiegel der AGNP-Kosensusleitlinie (Baumann et al. 2004) keinen signifikanten Zusammenhang mit der Response mit den Werten $\chi^2$=1,043; df=2; p=0,594. Die Einteilung nach AGNP-Konsensusleitlinie erfolgte auch hier in 3 Gruppen nach einem optimalen Spiegel zwischen 194-400 ng/ml sowie einem Spiegel < 194 ng/ml und einem Spiegel > 400 ng/ml. In Tabelle 12 sind die Verteilungen dargestellt.

| | | | Response | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | nein | ja | Gesamt |
| **Gesamt-Serumspiegel [ODV + Venlafaxin]** | **0-194 ng/ml** | Anzahl | 4,0 | 5,0 | 9,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 3,4 | 5,6 | 9,0 |
| | | Residuen | 0,6 | -0,6 | |
| | | Standardisierte Residuen | 0,3 | -0,3 | |
| | **195-400 ng/ml** | Anzahl | 22,0 | 33,0 | 55,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 20,6 | 34,4 | 55,0 |
| | | Residuen | 1,4 | -1,4 | |
| | | Standardisierte Residuen | 0,3 | -0,2 | |
| | **> 400 ng/ml** | Anzahl | 7,0 | 17,0 | 24,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 9,0 | 15,0 | 24,0 |
| | | Residuen | -2,0 | 2,0 | |
| | | Standardisierte Residuen | -0,7 | 0,5 | |
| **Gesamt** | | Anzahl | 33,0 | 55,0 | 88,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 33,0 | 55,0 | 88,0 |

**Tab. 12: Kreuztabelle der Verteilung von Gesamt-Serumspiegel in 3 Gruppen nach AGNP-Leitlinien und Response bei 88 Patienten**

## H 5 Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren Venlafaxin-Serumspiegel unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

Die Überprüfung der Hypothese durch die binär-logistische Regression zeigte keine Abhängigkeit der dichotomen Variable Remission von der linearen Variable Venlafaxin-Serumspiegel mit den Werten $\chi^2$=0,267; df=1; p=0,605.

Die Venlafaxin-Serumspiegel unterschieden sich nicht signifikant voneinander mit den Werten Regressionskoeffizient B=0,001; df=1; p=0,609; Exp(B)=1,001.

Das Eintreten einer Remission war bei dieser Stichprobe nicht abhängig von der Höhe der Venlafaxin-Serumspiegel nach 14 Tagen kontinuierlicher Einnahme in einer Dosierung von 225 mg/d.

## H 6 Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren Venlafaxin-Serumspiegel unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.

Die Untersuchung mit der binär-logistischen Regression zeigte keine Abhängigkeit der dichotomen Variable Response von der linearen Variable Venlafaxin-Serumspiegel mit den Werten $\chi^2$=2,173; df=1; p=0,140.

Die Venlafaxin-Serumspiegel unterschieden sich nicht signifikant voneinander mit den Werten Regressionskoeffizient B=-0,002; df=1; p=0,160; Exp(B)=0,998.

Das Eintreten einer Response war nicht abhängig von der Höhe der Venlafaxin-Serumspiegel nach 14 Tagen kontinuierlicher Einnahme in einer Dosierung von 225 mg/d.

**H 7 Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren Hauptmetaboliten ODV unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.**

Die Untersuchung der Hypothese ergab mit Hilfe der binär-logistischen Regression zwischen der dichotomen Variable Remission und der linearen Variable ODV-Serumspiegel zunächst keinen signifikanten Zusammenhang mit den Werten $\chi^2$=1,246; df=1; p=0,264.
Die ODV-Serumspiegel unterschieden sich mit den Werten Regressions-koeffizient B=0,003; df=1; p=0,269; Exp(B)=1,003 nicht signifikant voneinander.

Entgegengesetzt dazu ließ sich explorativ ein signifikanter Zusammenhang ermitteln, wenn der ODV-Serumspiegel in 2 Gruppen nach dem Mittelwert der Stichprobe von 240,17 ng/ml gruppiert wurde. Es ergab sich $\chi^2$=5,469; df=1; p=0,019. Patienten remittierten demnach zum einen signifikant häufiger als erwartet, wenn sie einen ODV-Serumspiegel > 240,17ng/ml aufwiesen. Zum anderen remittierten Patienten signifikant seltener als erwartet, wenn sie einen ODV-Serumspiegel ≤ 240,17ng/ml aufwiesen. Eine Übersicht der Verteilung für die Remission in Abhängigkeit vom gruppierten ODV-Serumspiegel nach Mittelwert der Stichprobe zeigt die Tabelle 13. Die Ergebnisse lassen sich anhand eines Balkendiagramms wie in Abbildung 7 verdeutlichen.

| | | | **gruppierter ODV-Serumspiegel** | | **Gesamt** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **0-240,17 ng/ml** | **≥ 240,18 ng/ml** | |
| **Remission** | **nein** | Anzahl | 31,0 | 14,0 | 45 |
| | | Erwartete Anzahl | 25,6 | 19,4 | 45 |
| | | Standardisierte Residuen | 1,1 | -1,2 | |
| | | Korrigierte Residuen | 2,3 | -2,3 | |
| | **ja** | Anzahl | 19,0 | 24,0 | 43 |
| | | Erwartete Anzahl | 24,4 | 18,6 | 43 |
| | | Standardisierte Residuen | -1,1 | 1,3 | |
| | | Korrigierte Residuen | -2,3 | 2,3 | |
| **Gesamt** | | Anzahl | 50,0 | 38,0 | 88 |
| | | Erwartete Anzahl | 50,0 | 38,0 | 88 |

**Tab. 13: Kreuztabelle der Verteilung für gruppierte ODV-Serumspiegel und Remission**

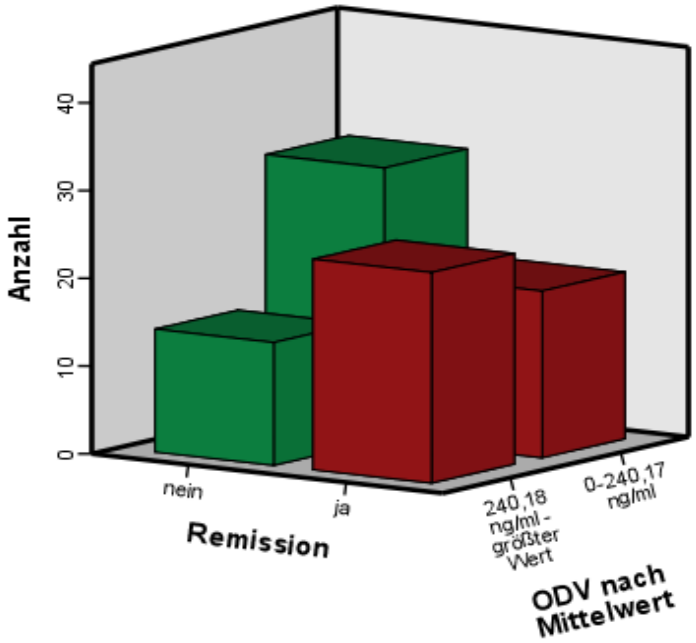


**Abb. 7: Balkendiagramm gruppierter ODV-Serumspiegel nach Mittelwert und Remission**

**H 8 Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren Hauptmetaboliten ODV nach 14 Tagen Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.**

Die binär-logistische Regression zeigte eine signifikante Abhängigkeit der dichotomen Variable Response von der linearen Variable ODV-Serumspiegel mit den Werten $\chi^2$=8,056; df=1; p=0,005.

Die ODV-Serumspiegel unterschieden sich signifikant voneinander mit den Werten Regressionskoeffizient B=0,007; df=1; p=0,008; Exp(B)=1,007.

Respondierende Patienten wiesen im Mittel einen um 56,71 ng/ml höheren Spiegel auf. Der Mittelwert lag bei 261,44 ng/ml bei einer Standardabweichung von 76,80 und einem Standardfehler des Mittelwertes von 13,37.

Patienten ohne Response wiesen einen Mittelwert von 204,73 ng/ml bei einer Standardabweichung von 98,41 und einem Standardfehler des Mittelwertes von 13,27 auf.

Grafisch veranschaulichen lässt sich die unterschiedliche ODV-Serumspiegel-Verteilung in Abhängigkeit von der Response in Abbildung 8.

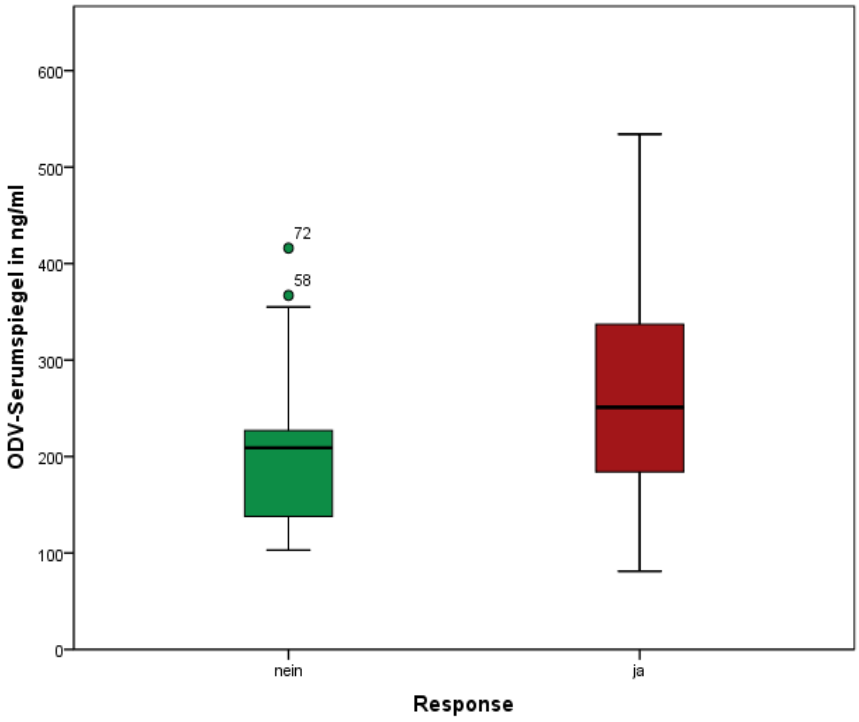


**Abb. 8: Box-Plot der linearen ODV-Verteilung nach 14 Tagen und der Response**

Signifikant war der Zusammenhang zwischen dem Eintreten einer Response in Abhängigkeit von der Einteilung des ODV-Serumspiegels nach dem Mittelwert der Stichprobe bei einem Mittelwert von 240,17 ng/ml mit den Werten $\chi^2$=10,387; df=1; p=0,001.

Patienten dieser Stichprobe respondierten signifikant häufiger als erwartet, wenn sie einen ODV-Serumspiegel > 240,17 ng/ml und seltener als erwartet, wenn sie einen ODV-Serumspiegel ≤ 240,17 ng/ml aufwiesen. Eine Übersicht der Verteilung für eine Response in Abhängigkeit vom gruppierten ODV-Serumspiegel nach Mittelwert der Stichprobe zeigt die Tabelle 14. Die Abbildung 9 verdeutlicht das Ergebnis.

| | | | **gruppierter ODV-Spiegel** | | **Gesamt** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **0-240,17 ng/ml** | **≥ 240,18 ng/ml** | |
| **Response** | **nein** | Anzahl | 26,0 | 7,0 | 33,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 18,8 | 14,3 | 33,0 |
| | | Standardisierte Residuen | 1,7 | -1,9 | |
| | | Korrigierte Residuen | 3,2 | -3,2 | |
| | **ja** | Anzahl | 24,0 | 31,0 | 55,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 31,3 | 23,8 | 55,0 |
| | | Standardisierte Residuen | -1,3 | 1,5 | |
| | | Korrigierte Residuen | -3,2 | 3,2 | |
| **Gesamt** | | Anzahl | 50,0 | 38,0 | 88,0 |
| | | Erwartete Anzahl | 50,0 | 38,0 | 88,0 |

**Tab. 14: Kreuztabelle der Verteilung gruppierte ODV-Serumspiegel und Response**

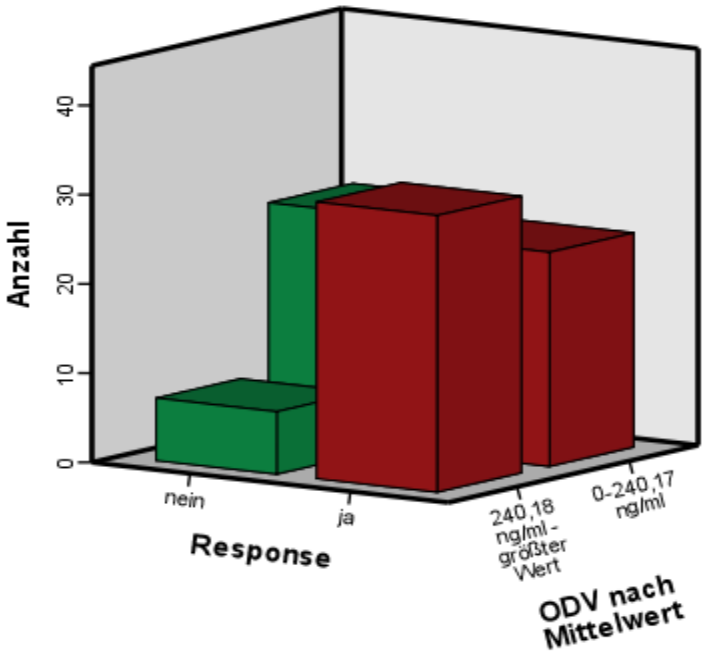


**Abb. 9: Balkendiagramm gruppierter ODV-Serumspiegel nach Mittelwert und Response**

**H 9 Eine Remission ist wahrscheinlicher bei einem höheren metabolischen Ratio von ODV zu Venlafaxin unter der Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.**

Die Untersuchung der Hypothese mit Hilfe der binär-logistischen Regression zeigte keine Abhängigkeit der dichotomen Variable Remission von der linearen Variable metabolisches Ratio mit den Werten $\chi^2$=0,213; df=1; p=0,645.

Die metabolischen Ratios unterschieden sich nicht signifikant voneinander, wobei für das metabolische Ratio die Werte Regressionskoeffizient B= -0,036; df=1; p=0,646; Exp(B)=0,964 ermittelt wurden.

Für das logarithmierte metabolische Ratio ergaben sich die Werte Regressionskoeffizient B= -0,825; df=1; p=0,553; Exp(B)=0,438.

Das Eintreten einer Remission war demzufolge weder abhängig von der Höhe des metabolischen noch des logarithmierten metabolischen Ratios nach 14 Tagen kontinuierlicher Einnahme von Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg/d.

Die Untersuchung der Patientenstichprobe anhand von metabolischen Ratios und deren Bereichseinteilungen in die Phänotypen PM, EM, IM, UM nach den Autoren Shams et al. (2006), Veefkind et al. (2000), Nichols et al. (2009b) und van der Weide et al. (2005) ergab keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich der Remission. Im Einzelnen ergaben sich für Shams et al. mit 4 Bereichseinteilungen die Werte $\chi^2$=1,634; df=3; p=0,652, nach Veefkind et al für 4 Bereichseinteilungen die Werte $\chi^2$=5,074; df=3; p=0,166, nach Nichols et al. für 2 Bereichseinteilungen die Werte $\chi^2$=0,968; df=1; p=0,325 und schließlich für nach van der Weide et al. für 3 Bereichseinteilungen die Werte $\chi^2$=1,852; df=2; p=0,396.

Zusammenfassend konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass sich das metabolische Ratio nicht als biologischer Prädiktor des Therapeutischen-Drug-Monitoring für die Vorhersage einer Erfolgswahrscheinlichkeit der Remission unter Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d eignet. Ebenso waren Zuordnungen zu Bereichseinteilungen anhand des metabolischen Ratios in dieser Stichprobe nicht aussagekräftig für die Vorhersage einer Remission.

**H 10 Eine Response ist wahrscheinlicher bei einem höheren metabolischen Ratio von ODV zu Venlafaxin unter der Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d.**

Die Untersuchung anhand der binär-logistischen Regression zeigte keine Abhängigkeit der dichotomen Variable Response von der metrischen Variable metabolisches Ratio mit den Werten $\chi^2$=0,784; df=1; p=0,376.
Die metabolischen Ratios unterschieden sich nicht signifikant voneinander für das metabolische Ratio mit den Werten Regressionskoeffizient B=0,075; df=1; p=0,388; Exp(B)=1,078.
Für das logarithmierte metabolische Ratio ergaben sich die Werte Regressionskoeffizient B= -1,180; df=1; p=0,431; Exp(B)=0,307.

Das Eintreten einer Remission war in dieser Stichprobe nicht abhängig von der Höhe des metabolischen, beziehungsweise logarithmierten metabolischen Ratios nach 14 Tagen kontinuierlicher Einnahme von Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg/d.

Die Untersuchung der Patientenstichprobe anhand vorgeschlagener Bereichseinteilungen für metabolische Ratios ergab unterschiedliche Ergebnisse. Bereichseinteilungen der Autorenen Shams et al. (2006) und van der Weide et al. (2005) erbrachten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem metabolischen Ratio und einer Response. So errechnete sich im Einzelnen zunächst für die Autoren Shams et al. mit 4 Bereichseinteilungen das Ergebnis $\chi^2$=4,931; df=3; p=0,177 und für die 3 Bereichseinteilungen nach van der Weide et al. das Ergebnis $\chi^2$=4,392; df=2; p=0,111. Es ließ sich somit kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Response ermitteln.
Für die Bereichseinteilungen der metabolischen Ratios der Autoren Veefkind et al. (2000) und Nichols et al. (2009b) zeigten sich Tendenzen. So ergaben sich einerseits für die 4 Bereichseinteilungen von Veefkind et al. (2000) hinsichtlich einer Response die Werte $\chi^2$=7,432; df=3; p=0,059. Demnach war es tendenziell höher wahrscheinlich nicht zu respondieren, wenn ein Patient im UM-Bereich mit einem Ratio > 10,0 lag, wobei das standardisierte Residuum 1,4 betrug und dies nur auf 2 von 88 Patienten dieser Stichprobe zutraf.
Des Weiteren zeigte sich eine Tendenz für die 2 Bereichseinteilungen von Nichols et al. (2009b) hinsichtlich einer Response mit den Werten $\chi^2$χ2=3,639; df=1; p=0,056. Es war demnach tendenziell wahrscheinlicher nicht zu respondieren, wenn ein Patient im PM-Bereich lag, wobei das standardisierte Residuum 1,4 betrug und auf 6 von 88 Patienten dieser Stichprobe zutraf.

Zusammenfassend konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass sich das metabolische Ratio nicht als biologischer Prädiktor für die Vorhersage einer Erfolgswahrscheinlichkeit Response eignet. Tendenzen ließen sich ableiten. Demnach respondierten 2 Patienten dieser Stichprobe mit einem metabolischen Ratio >10 und einem phänotypischen UM-Status nach Veefkind et al. (2000) nicht. Weiterhin ließ sich ableiten, dass 6 Patienten mit einem PM- Status nach Nichols et al. (2009b) ebenso nicht respondieren.
Klinisch ließen sich Ausreißer mit einem phänotypischen Metabolisierungsbereich PM und UM identifizieren, jedoch konnten anhand der Ergebnisse dieser Stichprobe keine Vorhersagen auf eine Response ableitet werden.

### 5.4.3 Ergebnisse der Hypothesen H 11 und H 12

In den Hypothesen H11 und H12 wurde untersucht, ob sich aus der Kombination der psychopathometrischen Variable Early-Response und der biologischen Variable ODV-Serumspiegel gemeinsam eine präzisere Aussage über die Erfolgsvariablen Remission und Response treffen lässt.

**H 11 Eine Remission hängt von einer Early-Response und einem höheren ODV-Serumspiegel zusammen ab.**

In der schrittweisen binär-logistischen Regression zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Remission, wenn eine Early-Response und ein ODV-Serumspiegel > 240,17 ng/ml gemeinsam vorlagen. Mit dem Einsetzen der Early-Response ergab sich im 1. Schritt ein signifikanter Zusammenhang mit den Werten $\chi^2$=6,687; df=1; p=0,01. Mit der Hinzunahme des gruppierten ODV-Serumspiegels im 2. Schritt ergab sich erneut ein signifikanter Zusammenhang mit den Werten $\chi^2$=4,733; df=1; p=0,03. Die Varianzaufklärung betrug im 1. Schritt der Regression für die Early-Response in Bezug auf die Remission nach Nagelkerkes-R-Quadrat 9,8 %. Im 2. Schritt errechnete sich mit Einbezug der Variable des gruppierten ODV-Serumspiegels ein Nagelkerkes-R-Quadrat von 16,2 %. Damit erklärte der gruppierte ODV-Serumspiegel noch einmal additiv 6,4 % der Gesamtvarianz. Hinsichtlich der Remission hatte die Variable Early-Response die stärkere Vorhersagekraft.
Patienten mit einer Early-Response und einem ODV-Serumspiegel > 240,17 ng/ml hatten eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit zu remittieren als Patienten ohne Early-Response und einem ODV-Serumspiegel ≤ 240,17 ng/ml. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Abbildung 10 verdeutlicht den Zusammenhang.

| Koeffizient | Regressions-Koeffizient B 2 Schritte | Standardfehler | Wald | df | p | Exp (B) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Early- Response | 1,278 | 0,550 | 5,387 | 1 | **0,02** | 3,588 |
| Gruppierter ODV-Spiegel | 0,987 | 0,460 | 4,595 | 1 | **0,032** | 2,683 |
| Konstante | -1,463 | 0,528 | 7,384 | 1 | 0,007 | 0,238 |

**Tab. 15: Ergebnisse der schrittweisen binär-logistischen Regression für Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel sowie Remission**

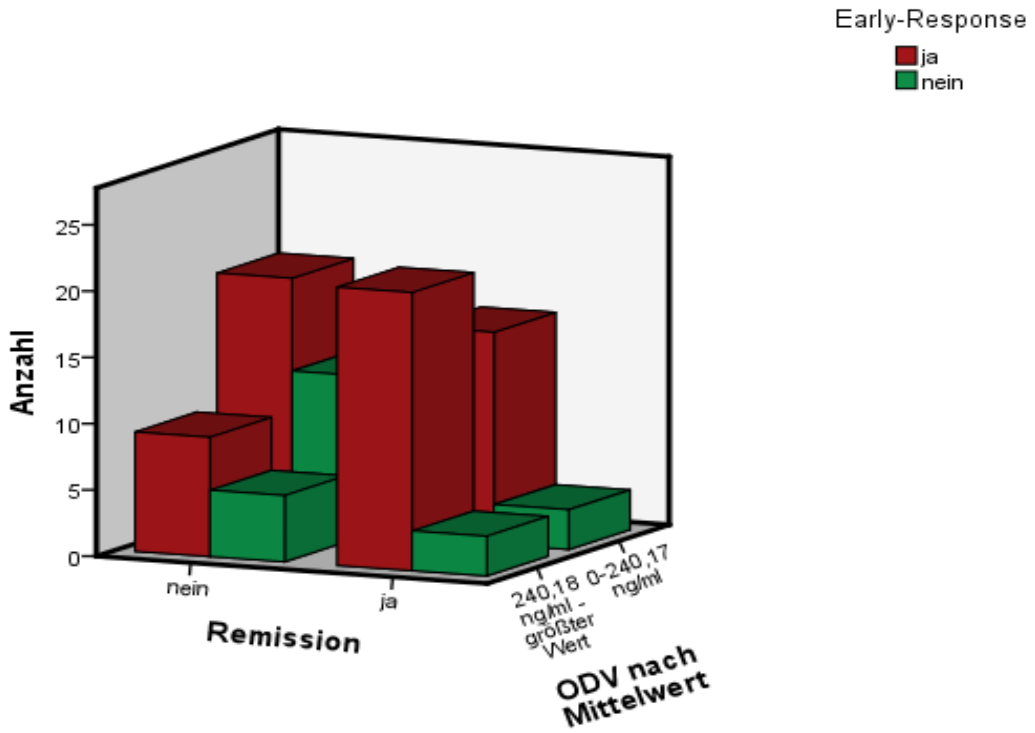


**Abb. 10: Balkendiagramm Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel und Remission**

## H 12 Eine Response hängt von einer Early-Response und einem höheren ODV-Serumspiegel zusammen ab.

In der binär-logistischen Regression zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Response, wenn eine Early-Response und ein ODV-Serumspiegel > 240,17 ng/ml gemeinsam vorlagen. Mit dem Einsetzen der Early-Response ergab sich im 1. Schritt ein signifikanter Zusammenhang mit den Werten $\chi^2$=10,894; df=1; p=0,001. Mit der Hinzunahme des gruppierten ODV-Serumspiegels im 2. Schritt ergab sich ein signifikanter

Zusammenhang mit $\chi^2$=6,192; df=1; p=0,013. Die Varianzaufklärung betrug im 1. Schritt der Regression für den gruppierten ODV-Serumspiegel nach Mittelwert der Stichprobe in Bezug auf die Response nach Nagelkerkes-R-Quadrat 15,9 %. Im 2. Schritt mit Einbezug der Variable Early-Response ergab sich ein Nagelkerkes-R-Quadrat von 24,2 %. Damit erklärte die Early-Response noch einmal additiv 8,2 % der Gesamtvarianz. Hinsichtlich der Response hat die Variable des gruppierten ODV-Spiegels nach Mittelwert der Stichprobe die stärkere Vorhersagekraft.

Patienten mit einer Early-Response und einem ODV-Serumspiegel > 240,17 ng/ml hatten eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit zu respondieren als Patienten ohne Early-Response und einem ODV-Serumspiegel ≤ 240,17 ng/ml. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Abbildung 11 verdeutlicht den Zusammenhang.

| Koeffizient | Regressions-Koeffizient B 2 Schritte | Standardfehler | Wald | df | p | Exp (B) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Early Response | 1,321 | 0,543 | 5,916 | 1 | **0,015** | 3,749 |
| Gruppierter ODV-Spiegel | 1,565 | 0,525 | 8,866 | 1 | **0,003** | 4,781 |
| Konstante | -1,028 | 0,502 | 4,202 | 1 | 0,040 | 0,358 |

**Tab. 15: Ergebnisse der schrittweisen binär-logistischen Regression für Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel sowie Response**

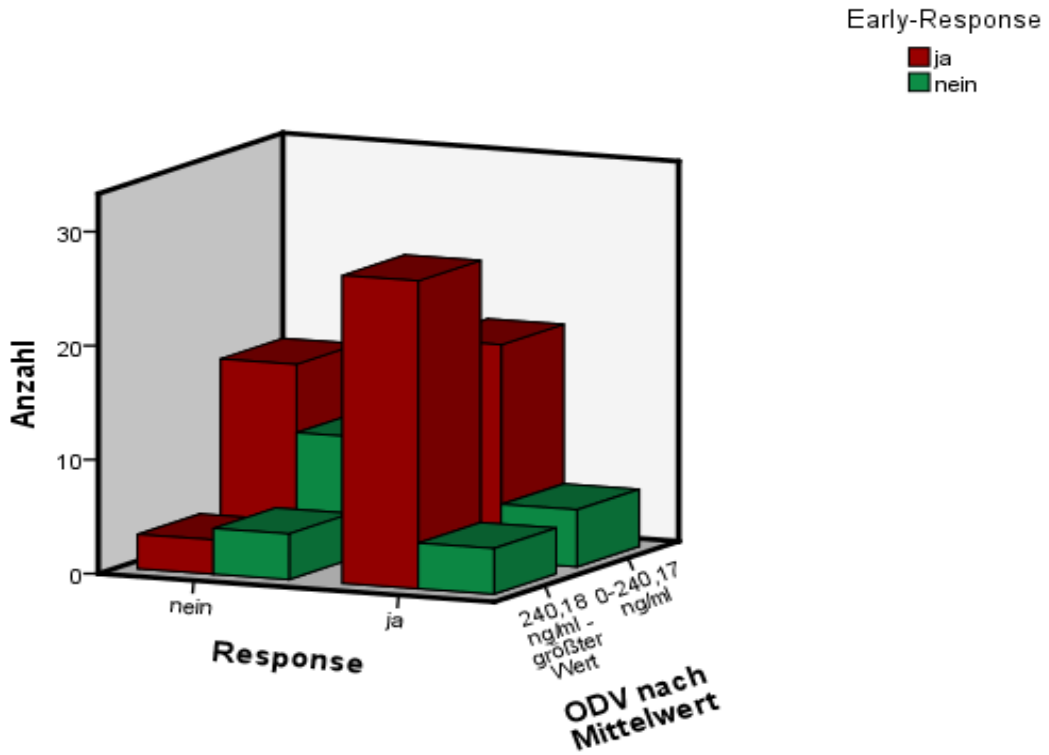


**Abb. 11: Balkendiagramm Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel und Response**

### 5.4.4 Ergebnisse der Hypothesen H 13 bis H 15

Im letzten Untersuchungsabschnitt wurde in den Hypothesen H 13 - H 15 untersucht, inwiefern Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring im Zusammenhang mit einem Auftreten und der Häufigkeit von Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d stehen. Bei 81 von 88 Patienten dieser Stichprobe lagen Daten der UKU-Skala vor.

Dabei wurde die abhängige Variable der UKU-Nebenwirkungskala mit je 2 Operationalisierungen unterteilt: einerseits in die dichotome Einteilung nach dem Auftreten einer Nebenwirkung mit „ja“ oder „nein“ und andererseits nach der absoluten Anzahl der von den Patienten angegebenen Nebenwirkungen der UKU-Skala. Die Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring waren der Gesamt-, der Venlafaxin- und der ODV-Serumspiegel sowie das metabolische Ratio. Als statistische Verfahren der Prüfung von Zusammenhängen wurden die binär-logistische und die lineare Regression genutzt.

**H 13 Das Auftreten von Nebenwirkungen in den Ausprägungen „ja“ oder „nein“ und die Anzahl der Nebenwirkungen in der UKU-Gesamtskala sind abhängig vom Gesamt-, Venlafaxin- und ODV-Serumspiegel sowie dem metabolischen Ratio.**

Das Auftreten und die Anzahl von Nebenwirkungen in der UKU-Gesamtskala standen nicht im Zusammenhang mit der Höhe des Gesamt- oder des Venlafaxin-Serumspiegels.
Im Einzelnen war für das Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund der Höhe des **Gesamt-Serumspiegels** in der binär-logistischen Regression kein signifikanter Zusammenhang mit den Werten $\chi^2$=2,179; df=1; p=0,140 nachweisbar. Ebenso ließ sich für den Gesamt-Serumspiegel und der Anzahl von Nebenwirkungen in der linearen Regression kein signifikanter Zusammenhang mit den Werten r2=0,000; korrigiertes r2= -0,013; F= 0,001; df= 1; p= 0,973 ermitteln.
Für das Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom **Venlafaxin-Serumspiegel** ließ sich in der binär-logistischen Regression mit den Werten $\chi^2$=0,041; df=1; p=0,839 kein Zusammenhang berechnen. Auch für die Anzahl von

Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Venlafaxin-Serumspiegel ließ sich anhand der linearen Regression kein signifikanter Zusammenhang ermitteln. Die Werte waren im einzelnen r2=0,025; korrigiertes r2= 0,013; F= 2,049; df= 1; p= 0,156.
Dazu stand im Gegensatz der aktive Metabolit **ODV** in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in der UKU-Gesamtskala mit den Werten $\chi^2$=7,67; df=1; p=0,006. Ebenso ließ sich eine signifikante, jedoch sehr geringe Korrelation als Zusammenhang zwischen dem ODV-Serumspiegel und der Anzahl von Nebenwirkungen in der linearen Regression mit den Werten r2=0,057; korrigiertes r2= -0,045; F= 4,797; df= 1; p= 0,031 nachweisen.
Demnach war bei höheren ODV-Serumspiegeln ein Auftreten von Nebenwirkungen in der UKU-Gesamtskala signifikant wahrscheinlicher mit den Werten Wald=6,380; Odds Ratio=1,008; p=0,012 zu ermitteln. Diese Werte beziehen sich jedoch auf eine Studienzahl von 81 Patienten und können nur als Tendenz gewertet werden. Die Anzahl von Nebenwirkungen über alle Items der UKU-Skala hinweg korrelierte mit einem höherem ODV-Spiegel bei Werten r2=0,057; p=0,031. Eine tiefergehende Analyse erfolgt in der Hypothese 15.

Für das Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom **metabolischen Ratio** zeigte sich in der binär-logistischen Regression kein signifikanter Zusammenhang mit den Werten $\chi^2$=0,702; df=1; p=0,40. Dies gilt ebenso für das Auftreten von Nebenwirkungen hinsichtlich einer möglichen Abhängigkeit von den vorgeschlagenen Ratio-Gruppierungen, wobei sich im einzelnen für die Ratio-Gruppierungen folgende Werte ergaben: Shams et al. $\chi^2$=0,209; df=1; p=0,648, Veefkind et al $\chi^2$=0,208; df=1; p=0,648, Nichols et al $\chi^2$=0,254; df=1; p=0,615 und für van der Weide et al. $\chi^2$=0,205; df=1; p=0,651.
Des Weiteren ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem metabolischen Ratio und der Anzahl von Nebenwirkungen in der linearen Regression mit den Werten r2=0,037; korrigiertes r2=0,025; F=3,094; df=1; p=0,085 nachweisen.
Weder mit der Variable eines **metabolischen Ratios** noch mit der Einteilung in Ratio-Gruppierungen ließ sich ein Auftreten oder die Anzahl von Nebenwirkungen bei 81 Patienten in der UKU-Skala in Verbindung bringen.

Zusammenfassend läßt sich daraus schließen, dass von den genutzten Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring nur der ODV-Serumspiegel in dieser Stichprobe einen Einfluß auf das Auftreten und die Anzahl von Nebenwirkungen in der UKU-Skala bei einer kontinuierlichen Einnahme von Venlafaxin 225 mg/d nach 14 Tagen zeigte. Der Gesamt- und Venlafaxin-Serumspiegel sowie das metabolische Ratio hatten keinen Einfluß auf das Auftreten oder die Anzahl von Nebenwirkungen.

Aufgrund der Ergebnisse in der Hypothese 13 wurde in den folgenden Berechnungen für die UKU-Subskalen als unabhängige Variable nur der ODV-Serumspiegel als Variable berücksichtigt.

**H 14 Das Auftreten von Nebenwirkungen in den Ausprägungen „ja“ und „nein“ und die Anzahl der Nebenwirkungen in den UKU-Subskalen psychische, neurologische, autonome und sonstige Nebenwirkungen sowie sexuelle Funktionsstörungen sind abhängig vom ODV-Serumspiegel.**

Es ließen sich zunächst keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten und der Anzahl von Nebenwirkungen in den einzelnen Subskalen der UKU-Skala und dem ODV-Serumspiegel nachweisen.
Tendenziell war jedoch ein Zusammenhang zwischen dem linearen ODV-Serumspiegel und dem Auftreten von Nebenwirkungen in der Subskala autonome Nebenwirkungen nachweisbar, wobei folgende Werte ermittelt wurden $\chi^2$=3,593; df=1; p=0,058; Regressionskoeffizient B=0,03; Standardfehler=0,003; Wald=0,926; df=1; p=0,068; Expo(B)=1,005. Im Zusammenhang mit der Anzahl von Nebenwirkungen in der Subskala autonome Nebenwirkungen ließ sich eine signifikante, jedoch sehr geringe Korrelation als Zusammenhang zwischen ODV-Serumspiegel und der Anzahl von Nebenwirkungen in der linearen Regression mit r2=0,057; korr r2= -0,045 F= 4,797; df= 1; p= 0,031 nachweisen.

Aufgrund der Ergebnisse in Hypothese 13 und 14 wurden in den folgenden Berechnungen für die abhängige Variable nur die Einzelitems der UKU-Subskala automome Nebenwirkungen ausgewählt. Als unabhängige Variable wurde der ODV-Serumspiegel beibehalten.

**H 15 Das Auftreten von Nebenwirkungen in den Einzelitems der UKU-Subskala autonome Nebenwirkungen mit den Ausprägungen „ja“ und „nein“ ist abhängig vom ODV-Serumspiegel.**

In der UKU-Subskala für autonome Nebenwirkungen ließ sich bei 81 Patienten folgende Verteilung ermitteln. Am häufigsten traten bei 33 Patienten (40,7 %) ein geminderter Speichelfluss, bei 17 Patienten (21 %) eine verstärkte Transpirationsneigung, bei 15 Patienten (18,5 %) Übelkeit/Erbrechen und bei weiteren 15 Patienten (18,5 %) Obstipation auf.

Die Überprüfung der Hypothese mithilfe der binär-logistische Regression zeigte für den ODV-Serumspiegel und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Subskala autonome Nebenwirkungen folgende Ergebnisse. Ein signifikanter Zusammenhang war für das Item Übelkeit/Erbrechen mit den Werten $\chi^2$=4,811; df=1; p=0,028 und dem Auftreten eines geminderten Speichelflusses mit den Werten $\chi^2$=4,811; df=1; p=0,028 ermittelbar. Tendenzen von Zusammenhängen bestanden zwischen dem ODV-Serumspiegel und einer Akkommodationsstörung mit den Werten $\chi^2$=3,079; df=1; p=0,079 sowie einer verstärkten Transpirationsneigung mit den Werten $\chi^2$=2,981; df=1; p=0,084.

Zusammenfassend kann man schlußfolgern, dass der ODV-Serumspiegel in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Übelkeit/Erbrechen sowie einem geminderten Speichelfluss steht. Akkommodationsstörungen und verstärkte Transpirationsneigung traten tendenziell häufiger als zu erwarten gewesen wäre in Abhängigkeit von der Höhe des ODV-Serumspiegels auf.

**Zusammenfassung der Ergebnisse der Hypothesen H 1 bis H 15**

Eine **Remission** stand im Verlauf einer 6-wöchigen Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d in einem signifikanten Zusammenhang mit einem Eintreten einer **Early-Response** nach 14 Tagen. Trat eine Early-Response ein, war die Zeit bis zum Erreichen einer Remission im Mittel um ca. 7,35 Tage früher zu erwarten. Des Weiteren war ein Nichteintreten einer Early-Response hoch prädiktiv für ein Ausbleiben einer Remission.

Eine **Response** stand im Verlauf einer 6-wöchigen Behandlung mit Venlafaxin 225 mg/d in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Eintreten einer Early-Response nach 14 Tagen. Trat eine **Early-Response** ein, war im Mittel eine Response um 7,84 Tage früher zu erwarten. Des Weiteren war ein Ausbleiben einer Early-Response hoch prädiktiv für das Nichteintreten einer Response.

Die Variablen des **Therapeutischen-Drug-Monitoring mit dem Gesamt- und Venlafaxin-Serumspiegel** hatten keinen Einfluß auf das Eintreten einer Remission oder Response.

Der **ODV-Serumspiegel** hatte einen entscheidenden Einfluß auf die Response und ließ sich als sichere biologische Variable für die Vorhersage dieser Erfolgswahrscheinlichkeit nutzen. Orientierende Untersuchungen anhand dieser Stichprobe wiesen dies auch mit einem höheren ODV-Serumspiegel für die Remission nach.

Das **metabolische Ratio** als Verhältnis der Serumspiegel von ODV und Venlafaxin ließ sich nicht als biologischer Marker für eine Erfolgswahrscheinlichkeit Remission oder Response unter einer 6-wöchigen Venlafaxin-Behandlung mit einer Dosierung von 225 mg/d nachweisen.

Ebenso ließ sich nicht nachweisen, dass eine Zuordnung der Patienten dieser Stichprobe zu einem bestimmten Metaboliserungsstatus (PM, EM, IM, UM) die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine Remission oder Response erhöht.

Die **Kopplung des biologischen Markers ODV-Serumspiegel und der psychopathometrischen Variable Early-Response** erhöhten deutlich die Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Erfolgsparameter Remission und Response. Für die Remission besaß die Early-Response die höhere Varianzaufklärung, für die Response der gruppierte ODV-Serumspiegel > 240,17 ng/ml.

Nebenwirkungen anhand der UKU-Skala waren vom ODV-Serumspiegel abhängig**.** Dieser hatte einen Einfluß auf das Eintreten von Übelkeit/Erbrechen sowie einen geminderten Speichelfluss. Tendenziell traten im Zusammenhang mit dem ODV-Serumspiegel Akkommodationsstörungen und eine verstärkte Transpirationsneigung auf.

# 6 Diskussion

Das bedeutsamste Ergebnis der Studie ist, dass sich anhand der Änderung in der Psychopathologie schon zu einem frühen Zeitpunkt nach 14 Tagen Voraussagen zur Response und Remission als Erfolgsvariablen während einer Therapie mit Venlafaxin nach 6 Wochen treffen lassen. Somit kann eine Early-Response als 20 %-ige Reduktion der Initialsymptome in der HAMD-21-Skala nach 14 Tagen als positiv klinischer Prädiktor für den Therapieerfolg einer Response und einer Remission bei Behandlung unter Venlafaxin in mittlerer Dosierung als SNRI dienen.

Die Variable Early-Response konnte schon unter SSRI-Behandlung gegenüber Placebo bei Houston et al. (2007) und SNRI- sowie Alpha-2-Blocker-Behandlung durch Szegedi et al. (2003) als positiver Prädiktor für ein frühes Ansprechen auf die Behandlung nachgewiesen werden.

Der Vorteil dieser Arbeit liegt darin, dass eine homogene Patientengruppe mit Venlafaxin 225 mg/d behandelt wurde. Innerhalb dieser Gruppe ergaben sich signifikante Unterschiede anhand der Early-Response nach 14 Tagen in bezug auf die Variablen Response und Remission. Des Weiteren bestand bei dem Eintreten einer Early-Response eine signifikante Wahrscheinlichkeit für eine frühere Response und Remission im Mittel von einer Woche. Patienten mit einer Early-Response unterschieden sich nicht nur hinsichtlich des Therapieerfolgs von denjenigen Patienten ohne Early-Response, sondern auch hinsichtlich der Zeit bis zu einem Eintreten dieses Ereignisses bei gleicher Dosierung. Mit den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit kann eine *Early-onset*-Hypothese für das Antidepressivum Venlafaxin bei Algorithmus-behandelten Patienten unterstützt werden.

Gleichzeitig lässt sich anhand der vorliegenden Studie nachweisen, dass ein Nichteintreten einer Early-Response im signifikanten Zusammenhang mit einem Nichteintreten von Remission und Response steht. Die Variable besitzt somit auch einen negativ prädiktiven Aussagewert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Houston et al. (2007) und Szegedi et al. (2009), welche ebenso eine negativ prädiktive Funktion der Early-Response für SSRI nachwiesen. Nach Ansicht der Autoren ließen die Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass das Management

einer Depressionsbehandlung schon nach dem Ende der 2. Behandlungswoche einsetzen sollte.
Ein weiteres Hauptergebnis dieser Arbeit ist der Nachweis, dass sich die Variablen Early-Response und ODV-Serumspiegel gemeinsam als Prädiktoren des Therapieerfolgs für die Variablen Response und Remission eignen.
Die Wahrscheinlichkeit in einem Zeitraum von 6 Wochen zu respondieren, war größer, wenn eine Early-Response bei den Patienten nach 14 Tagen eingetreten war und erhöhte sich noch einmal deutlich, wenn dazu auch ein höherer ODV-Spiegel vorgelegen hatte.
Für eine Remission im Zeitraum von 6 Wochen ergab sich bei Patienten mit Early-Response gegenüber den Patienten ohne Early-Response ebenso eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit. Prüfte man Early-Response und ODV-Serumspiegel hinsichtlich der Voraussage einer Remission, erhöhte sich in der Gruppe der Early-Responder die Wahrscheinlichkeit einer Remission, wenn ein ODV-Spiegel > 240,17 ng/ml vorlag.
Erstmalig kann gezeigt werden, dass es für eine Vorhersage des Therapierfolges sinnvoll ist, die Early-Response als psychopathometrischen Prädiktor und den ODV-Serumpiegel als biologischen Prädiktor zu koppeln. Es ließ sich anhand der Varianzaufklärung eine noch wahrscheinlichere und suffizientere Vorhersage eines Therapieerfolgs nach 6 Wochen Behandlung unter Venlafaxin ermitteln.

Hinsichtlich des Therapeutischen-Drug-Monitoring ließen sich in der vorliegenden Arbeit klare Ergebnisse für eine Vorhersage eines Therapierfolgs finden. Für den ODV-Serumspiegel kann erstmalig gezeigt werden, dass er als biologischer Marker für den Erfolg der Behandlung mit Venlafaxin gelten kann, wenn man die Response betrachtet. Es ließ sich ein Metabolit-Serumspiegel-Wirkungseffekt nachweisen. Mit einem höheren ODV-Serumspiegel war es signifikant wahrscheinlicher eine Response zu erreichen. Umgekehrt ließ sich mit einem niedrigeren ODV-Serumspiegel ein wahrscheinlicheres Nichtrespondieren vorhersagen.
Interessanterweise ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem ODV-Serumspiegel und der Variable Remission erst in einer explorativen Berechnung nach dem ODV-Mittelwert der Stichprobe nachweisen. Somit ist er nur bedingt für die Remission als Prädiktor heranziehbar, wenn man sich auf die vorliegenden

Ergebnisse nach Mittelwert des ODV-Serumspiegels bezieht. Als sicherer Prädiktor für eine Remission kann er anhand der Ergebnisse nicht gelten.
Hinsichtlich der Gesamt- und Venlafaxin-Serumspiegel konnte anders als in Literaturangaben zu Voruntersuchungen kein Zusammenhang zwischen einer Response beziehungsweise einer Remission nachgewiesen werden. Untersuchungen von Gex-Fabry et al. (2004) wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamt-Serumspiegel und der Abnahme der depressiven Symptomatik in der Montgomery-Asberg-Depressions-Skala nach. Dabei waren Venlafaxin-Dosierungen von 300 mg/d nach 7 Tagen untersucht worden. Weiterhin zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass es insbesondere keinen Unterschied für die Response- beziehungsweise Remissions-wahrscheinlichkeit darstellt, ob ein Patient mit dem Gesamt-Serumspiegel im Bereich der AGNP-Leitlinien-Empfehlung lag (Baumann et al. 2004).
Bezüglich der Zusammenhänge der Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring untereinander ließen sich Korrelationen ermitteln. Der Gesamt- und der Venlafaxin-Serumspiegel zeigten eine signifikante und hohe Korrelation. Des Weiteren waren signifikante, jedoch geringe Korrelationen zwischen Gesamt- und ODV-Serumspiegel nachweisbar. Der Venlafaxin- und der ODV-Serumspiegel waren nicht signifikant miteinander korreliert. Letzteres ist nicht aufklärbar. Anzunehmen wäre, dass sich die Verhältnisse umgekehrt proportional verhielten. Mit anderen Worten, je höher der ODV-, desto geringer der Venlafaxin-Serumspiegel beziehungsweise umgekehrt. Unter Umständen steht der 2. Metabolit von Venlafaxin, NDV, hiermit im Zusammenhang und covariiert den Einfluß. Dies sollte in kommenden Untersuchungen Beachtung finden.

Für die Überprüfung des metabolischen Ratios als Verhältnis von ODV- zu Venlafaxin-Serumspiegel ließ sich hinsichtlich der Variablen Response und Remission kein signifikanter Zusammenhang ermitteln. Das metabolische Ratio kann nicht für die Vorhersage von Response oder Remission unter Venlafaxin in mittlerer Dosierung angenommen werden. Auch die weiterführenden Auswertungen von Ratio-Einteilungen nach genotypisch gesicherten Bereichen für das Isoenzym CYP 2D6 anderer Studien (Shams et al. 2006, Veefkind et al. 2000, v. d. Weide et al. 2005 und Nichols et al. 2009a) erbrachten keine signifikanten Zusammenhänge hinsichtlich Response und Remission. Nur 2 Patienten wiesen

einen UM-Status mit einem Ratio > 10 nach Veefkind et al. (2000) auf und 9 Patienten einen PM-Status mit einem metabolischen Ratio im Bereich von 0-0,99 nach Nichols et al. (2009a) Tendenziell war bei diesen die Wahrscheinlichkeit höher, nicht zu respondieren. Sichere Vorhersagen ließen sich jedoch nicht ableiten.
Sinnvoll erscheint es in diesem Zusammenhang, bei Folgeuntersuchungen den Genotyp für das Isoenzym CYP 2D6 des Cytochrom-P450-Oxidasesystems zu erfassen, um damit eine sichere Differenzierung des metabolischen Status einer Stichprobe zu untermauern. Dies ist eine geplante Folgeuntersuchung.

Kritisch ist in dieser Untersuchung, das Fehlen einer Kontrollgruppe zu bewerten. Patienten könnten im Zusammenhang mit einer 14-tägigen stationären Behandlung hypothetisch auch ohne medikamentösen Einfluss eine Minderung depressiver Symptomatik aufweisen. Dies kann nicht ausgeschlossen werden. Dem ist entgegenzustellen, dass der Fokus dieser Arbeit auf das Auffinden von Prädiktoren bei einer vergleichbaren und somit medikamentös homogen behandelten Stichprobe gesetzt worden war. Unterschiede innerhalb der Stichprobe ließen sich eindeutiger hinsichtlich des Therapieerfolgs ermitteln.

Das Aufreten von Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Venlafaxin stand im Zusammenhang mit dem ODV-Serumspiegel. Für den Gesamt- und den Venlafaxin-Spiegel ließ sich kein Einfluss auf das Aufreten von Nebenwirkungen nachweisen. Die Untersuchung der Variable des metabolischen Ratios erbrachte ebenso keinen Nachweis hinsichtlich der Prädiktion von Nebenwirkungen. Es erscheint somit nicht sinnvoll, diese Variablen einzusetzen.
Insgesamt kann der ODV-Serumspiegel als einzig sicherer Prädiktor aus dem Therapeutischen-Drug-Monitoring in einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Nebenwirkungen unter Venlafaxin-Behandlung gebracht werden.
Im Einzelnen zeigte die Untersuchung der 4 UKU-Subskalen psychische, neurologische, autonome und sonstige Nebenwirkungen Richtungszusammenhänge für autonome Nebenwirkungen. Sie traten signifikant häufiger auf, wenn höhere ODV-Serumspiegel vorhanden waren. Insbesondere bei autonomen Nebenwirkungen ist ein vermehrtes Auftreten von Übelkeit/Erbrechen und gemindertem Speichelfluss zu erwarten gewesen. Desweiteren ließen sich

Trends für die Nebenwirkungen Akkommodationsstörung und verstärkte Transpirationsneigung in Abhängigkeit vom ODV-Serumspiegel nachweisen.

Die nach Whyte et al. (2006) häufigsten Nebenwirkungen unter Venlafaxin wie kardiale Symptome, schwerer Schwindel und Palpitationen ließen sich nicht als signifikant in dieser Stichprobe ermitteln. Die Nebenwirkung Übelkeit/Erbrechen konnte jedoch auch in dieser Stichprobe nachgewiesen werden. Shrivastava et al. (1994) belegten die geringeren Nebenwirkungen unter Venlafaxin gegenüber dem TZA Imipramin und konnten als häufigste Nebenwirkung bei Langzeiteinnahme nur Übelkeit identifizieren, was sich mit den Ergebnissen dieser Studie deckt.

Die weiterführende Untersuchung anhand der Bildung einer Subskala für sexuelle Funktionsstörungen mit 6 Unteritems zeigte in dieser Stichprobe keine signifikanten Zusammenhänge mit den Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring. Zu beachten ist dabei, dass überhaupt nur 3 Patienten Störungen der Sexualfunktion angaben, was eine Unterrepräsentation darstellt. Wenigstens eine Nebenwirkung in einer der anderen Subskalen beklagten im Mittel 16 von 81 Patienten. Es könnte insgesamt ein Hinweis dafür sein, dass sexuelle Funktionsstörungen unter Venlafaxin im Vergleich zu anderen Klassen von Antidepressiva wesentlich weniger wahrscheinlich auftreten. Des Weiteren ist nicht zu unterschätzen, dass Angaben hinsichtlich auftretender sexueller Funktionsstörungen unter Umständen verschwiegen worden sind, obwohl diese vorlagen.

Ferner ist anzumerken, dass mögliche Kovariaten Einflüsse auf Nebenwirkungen hatten und nicht in die Auswertungen mit einbezogen wurden. Als Beispiele lassen sich der schon diskutierte Nebenmetabolit NDV von Venlafaxin mit einer noradrenergen Wirkung, Parameter der Leberfunktion wie die Transaminasen und schließlich Parameter der Nierenfunktion wie die Clearance und die glomeruläre Filtrationsrate nennen. Diese Variablen könnten via Inhibition oder Induktion der Cytochromoxidase-Systeme CYP 2D6 für ODV in ihrer metabolischen Leistung beeinträchtigt worden sein. Insbesondere der theoretische Fall einer CYP 2D6-Inhibition würde ein Risiko einer Therapieresistenz darstellen. Auch dies könnte in Folgeuntersuchungen eine Fragestellung sein.

In dieser Arbeit wurde eine umfangreiche und hinsichtlich soziodemografischer sowie diagnostischer Kriterien homogene Grundgesamtheit mit Venlafaxin in mittlerer Dosierung behandelter Patienten untersucht. Bei multizentrischer Anlage der Studie ergab sich in den Testungen der Parameter eine statistische Gleichverteilung der Stichprobe. Es ließen sich keine relevanten Unterschiede für den Studienort oder soziodemografische Kriterien nachweisen. Die Geschlechterverteilung folgt dem in der Literatur beschriebenen Überwiegen der Frauen gegenüber Männern in einem Verhältnis von 2,38 : 1. Hinsichtlich eines Therapieerfolges hatte das Geschlecht keinen Einfluß. Dies deckt sich mit Angaben von Entsuah et al. (2001). Die Psychopathologie und die Nebenwirkungen wurden in dieser Studie von unabhängigen Ratern systematisch 14-tägig und standardisiert erhoben. Bezüglich der Diagnose wurden explizit nur unipolar depressive Patienten eingeschlossen. Weiterhin wurden alle mit Venlafaxin behandelten Patienten innerhalb einer Woche auf die mittlere Dosis von 225 mg/d aufdosiert und dies entspricht im Vergleich zu anderen Studien einem schnellen Aufdosierungsschema. So wurde bei Entsuah et al. (2001) ein Vergleich von 6 Studien durchgeführt, wobei nur eine Studie für Venlafaxin eine Dosierung von 225 mg/d aufwies.

Die hier erzielten Remissionsraten mit 51 % unter der mittleren Dosierung von Venlafaxin liegen im Range mit Angaben in der Literatur. So wiesen Entsuah et al. (2001) Remissionsraten von 40-55 % nach 8 Wochen Behandlung und Thase et al. (2001) für Venlafaxin in Dosierungen zwischen 150-375 mg/d von 45 % nach. Verglichen damit remittierten Patienten unter SSRI mit 35 % und unter Placebo 25 % der Patienten. Hinsichtlich des gemeinsamen Vergleichs von Remissions- (51%) und Responseraten (62,5%) in dieser Studie mit Erfolgsraten unter SSRI von 20-35 % von Rush et al. (2006) und Trivedi et al. (2006) ist von einem klaren Vorteil der antidepressiven Behandlung mit dem SNRI Venlafaxin gegenüber einem SSRI zu sprechen.
Der Therapieerfolg steht nach den vorliegenden Ergebnissen in einem Zusammenhang mit dem aktiven Metaboliten ODV als biologischem Prädiktor. Ein schnelles Aufdosierungsschema auf eine mittlere Dosierung innerhalb von einer Woche auf 225 mg/d Venlafaxin kann als hohe Standardisierung dienen und den Therapieerfolg erhöhen.

So ließ sich auch bei Dierick et al. (1996) nachweisen, dass eine Dosiserhöhung von 75 mg auf 150 mg mit Venlafaxin nach 2 Wochen Behandlung den Erfolg gegenüber Fluoxetin bei 20 mg/d signifikant verbesserte. Hohe Remissions- und Responseraten könnten direkt mit der Dosierung von 225 mg/d im Zusammenhang stehen. Ein Nachweis kann jedoch aufgrund des Studiendesigns dieser Arbeit nicht erbracht werden. Insgesamt stützen diese vorliegenden Erfolgsraten die Hypothese, dass eine schnelle und ausreichende Aufdosierung unter dem SNRI Venlafaxin höhere Erfolgsraten gegenüber einer SSRI-Behandlung erbringt.

Wünschenswert wäre es einerseits in Folgeuntersuchungen unterschiedliche Dosierungen von Venlafaxin miteinander zu vergleichen, um gegebenenfalls noch einmal den Einfluß des ODV-Serumspiegels hinsichtlich der Remission zu überprüfen. Andererseits sollten Genotypisierungen für das Cytochromoxidase-System CYP 2D6 erfolgen. Dies ist in Planung, jedoch nicht mehr Gegenstand dieser Arbeit. Leber- und Nierenparameter und NDV als Nebenmotabolit sowie die Komedikationen sollten erhoben und hinsichtlich ihres Einflusses auf den CYP-Status als mögliche Kovariaten einbezogen und ausgewertet werden.
Ein weiterer Diskussionspunkt sind die geringen Komorbiditäten in dem Patientenkollektiv. Dass nur 19 Patienten von 88 Patienten eine psychiatrische Nebendiagnose aufwiesen, ist verglichen mit Angaben zu anderen Studien der Antidepressivaforschung gering. Nach der Metaanalyse von Papakostas et al. (2006) hatten Persönlichkeitsstörungen im Gegensatz zu körperlicher Komorbidität jedoch keinen signifikanten Einfluss auf eine Response unter SSRI-Behandlung. Nach ihren Angaben ist für den SNRI Venlafaxin bisher nur nachweisbar, dass postmenopausale depressive Frauen ohne Hormontherapie eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Remission gegenüber der Medikamentenklasse der SSRI besitzen. Im Zusammenhang mit Persönlichkeitsstörungen liegen keine Ergebnisse vor. Eine Erklärung für den niedrigen Anteil von psychiatrischer Komorbidität dieser Studie lässt sich nicht kausal ableiten, da die Einschlusskriterien des GAP-3 psychiatrische Komorbidität nicht ausschlossen. Schließlich wäre als bedeutsamer Punkt noch zu erwähnen, dass eine Kontrollgruppe notwendig wäre. Aufgrund des vorliegenden Teilstudiendesign des GAP-3 konnte dies nicht erfolgen.

Insgesamt kann von einem praktischen und klinisch relevanten Ergebnis dieser Arbeit gesprochen werden. Die psychopathmetrische Variable einer Early-Response ist als Prädiktor von Therapieerfolg in der Behandlung mit Venlafaxin sicher anwendbar.

Es gelang für Venlafaxin unter den Variablen des Therapeutischen-Drug-Monitoring, den ODV-Serumspiegel als sicheren biologischen Prädiktor für die Response zu ermitteln. Dies gilt anhand der vorliegenden Stichprobe für die Remission nur bei ODV-Serumspiegelwerten > 240,17 ng/ml.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass es empfehlenswert wäre, ein Therapeutisches-Drug-Monitoring für den ODV-Serumspiegel mit einer mindestens einmaligen Messung nach 14 Tagen unter Behandlung mit Venlafaxin durchzuführen. Response und eingeschränkt auch Remission sowie das häufigere Auftreten von Nebenwirkungen stehen mit der Höhe dieses Spiegels im Zusammenhang. Allgemeine Richtlinien für den SNRI Venlafaxin zur Serumspiegel-Erfassung wie bei den TZA, in den S3-Guidlines von (Bauer et al. 2010) empfohlen, lassen sich anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nicht ableiten.

In zukünftigen Therapiealgorithmen ließen sich Early Response und ODV-Serumspiegel gemeinsam als Prädiktoren für die Response und die Remission bei der Behandlung depressiv erkrankter Patienten unter Venlafaxin in einer Dosierung von 225 mg/d verwenden.

# 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Variable Early-Response nach 14 Tagen Behandlung als klinischer Prädiktor für die Erfolgsparameter Response und Remission unter dem SNRI Venlafaxin 225 mg/d nach 6 Wochen Behandlung nutzen lässt. Die Early-Response wurde als mindestens 20 %-ige Reduktion vom Ausgangswert in der HAMD-21-Skala und die Response als eine 50 %-ige Reduktion vom Ausgangswert in der HAMD-21-Skala sowie schließlich die Remission mit einem Absolutwert ≤ 9 in der HAMD-21-Skala operationalisiert.

Es ist weiterhin nachgewiesen worden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem wirksamen Metaboliten ODV von Venlafaxin, der Early-Response und der Response in einem Zeitraum von 6 Wochen gab. Betrachtet man demzufolge nur die Response als Erfolgsvariable, ist der ODV-Serumspiegel eine sichere Prädiktorvariable und bestätigt einen Serumspiegel-Wirkungszusammenhang. Dies gilt nur eingeschränkt für die Remission, da sich der Nachweis nur erbringen ließ, wenn ein ODV-Serumspiegel > 240,17ng/ml vorlag. Die Kombination der Variablen Early Response und ODV-Serumspiegel ließ sich als gemeinsame Vorhersagevariable zur genaueren Prädiktion von Response und Remission nutzen. Letztlich ist zu schlussfolgern, dass die psychopathometrische Variable Early-Response gegenüber der biologischen Variable ODV-Serumspiegel die genauere Vorhersagekraft für die Erfolgsvariablen Response und die Remsission besitzt. Weder der Gesamt- noch der Venlafaxin-Serumspiegel oder das metabolische Ratio ließen sich im Therapeutischen-Drug-Monitoring als Prädiktoren von Therapieerfolg ermitteln.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen, welche unter der Venlafaxin-Behandlung bei Patienten dieser Studie auftraten, ließ sich zeigen, dass diese im Bereich der autonomen Nebenwirkungen in einem direkten Zusammenhang mit dem ODV-Serumspiegel standen. Signifikant vermehrt traten Übelkeit/Erbrechen, verminderter Speichelfluss sowie tendenziell verstärkt Akkommodationsstörungen und Transpirationsneigung auf. Nebenwirkungen ließen sich in dieser Arbeit nicht in einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamt-, dem Venlafaxin-Serumspiegel oder dem metabolischen Ratio bringen.

# 8 Literaturliste

Adli, M., Baethge, C., Heinz, A., Langlitz, N., & Bauer, M. (2005). Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci., 255, 387-400.

Adli, M., Bauer, M., & Rush, A. J. (2006). Algorithms and collaborative-care systems for depression: Are they effective and why? A systematic review. Biological Psychiatry, 59, 1029-1038.

Adli, M., Berghofer, A., Linden, M., Helmchen, H., Muller-Oerlinghausen, B., Mackert, A., Stamm, T., & Bauer, M. (2002). Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: Results of a 2-year observational algorithm study. Journal of Clinical Psychiatry, 63, 782-790.

Adli, M., Rush, A. J., Moller, H. J., & Bauer, M. (2003). Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. Pharmacopsychiatry, 36 Suppl 3, S222-S229.

Adli, M., Wiethoff, K., Baghai, T., Fisher, R., Bottlender, R., Jäger, M., Marneros, A., Cordes, J., Laux, G., Hauth, I., Möller, H., Smolka, M. N., Ricken, R., Heinz, A., & Bauer, M. Algorithm-guided treatment of depression compared to treatment as usual – results from the randomized multicenter German Algorithm Project 3. - (in press).

Bauer, M. (2010). [S3 guidelines on unipolar depression]. Nervenarzt, 81, 1039-1040.

Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., Whybrow, P. C., Angst, J., Versiani, M., & Moller, H. J. (2007). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. World J.Biol.Psychiatry, 8, 67-104.

Bauer, M., Pfennig, A., Linden, M., Smolka, M. N., Neu, P., & Adli, M. (2009). Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. J.Clin.Psychopharmacol., 29, 327-333.

Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., Kuss, H. J., Laux, G., Muller-Oerlinghausen, B., Rao, M. L., Riederer, P., & Zernig, G. (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry, 37, 243-265.

Beck AT, Ward CH, Mendelsohn, M, Mock, J, and Erbaugh, J (1961). An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, Jun;4, 561-571.

Cording, C. (1995). Die neue psychiatrische Basisdokumentation. Eine Empfehlung der DGPPN zur Qualitätssicherung im (teil-)stationären Bereich. Spektrum der Psychiatrie und Nervenheilkunde, 24, 3-41.

Dierick, M., Ravizza, L., Realini, R., & Martin, A. (1996). A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry, 20, 57-71.

Entsuah, A. R., Huang, H., & Thase, M. E. (2001). Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. J.Clin.Psychiatry, 62, 869-877.

Gex-Fabry, M., Balant-Gorgia, A. E., Balant, L. P., Rudaz, S., Veuthey, J. L., & Bertschy, G. (2004). Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. Eur.J.Clin.Pharmacol., 59, 883-891.

Hamilton, A. (1960). A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, Feb;23, 56-62.

Haug, H. J. (1996). International classification of mental disorders - ICD 10 chapter V (F) - Research criteria - German - Dilling,H, Mombour,W, Schmidt,MH, SchulteMarkwort,E. Psychiatrische Praxis, 23, 274.

Hinrichs, J. W., Loovers, H. M., Scholten, B., & van der, W. J. (2008). Semi-quantitative CYP2D6 gene doses in relation to metabolic ratios of psychotropics. Eur.J.Clin.Pharmacol., 64, 979-986.

Holliday, S. M. & Benfield, P. (1995). Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. Drugs, 49, 280-294.

Houston, J., Katz, M., Meyers, A., Prakash, A., & Gaynor, P. (2007). Early symptom change prediction of remission in depression treatment. Biological Psychiatry, 61, 146S.

Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychological Medicine, 34, 597-611.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder - Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Jama-Journal of the American Medical Association, 289, 3095-3105.

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M. L., Licinio, J., Roots, I., & Brockmoller, J. (2004). Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Molecular Psychiatry, 9, 442-473.

Lessard, E., Yessine, M. A., Hamelin, B. A., O'Hara, G., LeBlanc, J., & Turgeon, J. (1999). Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. Pharmacogenetics, 9, 435-443.

Leuchter, A. F., Cook, I. A., DeBrota, D. J., Hunter, A. M., Potter, W. Z., McGrouther, C. C., Morgan, M. L., Abrams, M., & Siegman, B. (2008). Changes in brain function during administration of venlafaxine or placebo to normal subjects. Clin.EEG.Neurosci., 39, 175-181.

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. Am.J.Psychiatry, 159, 122-129.

Levine, B., Jenkins, A. J., Queen, M., Jufer, R., & Smialek, J. E. (1996). Distribution of venlafaxine in three postmortem cases. J.Anal.Toxicol., 20, 502-505.

Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr.Scand.Suppl, 334, 1-100.

Little, J. T., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., Dunn, R. T., Benson, B. E., Willis, M. W., Luckenbaugh, D. A., & Post, R. M. (2005). Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. Biol.Psychiatry, 57, 220-228.

Nakajima, S., Suzuki, T., Watanabe, K., Kashima, H., & Uchida, H. (2010). Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry, 34, 259-264.

Neafsey, P., Ginsberg, G., Hattis, D., & Sonawane, B. (2009). Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity. J.Toxicol.Environ.Health B Crit Rev., 12, 334-361.

Nemeroff, C. B., Entsuah, R., Benattia, I., Demitrack, M., Sloan, D. M., & Thase, M. E. (2008). Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. Biol.Psychiatry, 63, 424-434.

Nichols, A. I., Lobello, K., Guico-Pabia, C. J., Paul, J., & Preskorn, S. H. (2009a). Venlafaxine Metabolism as a Marker of Cytochrome P450 Enzyme 2D6 Metabolizer Status. Journal of Clinical Psychopharmacology, 29, 383-386.

Nichols, A. I., Lobello, K., Guico-Pabia, C. J., Paul, J., & Preskorn, S. H. (2009b). Venlafaxine metabolism as a marker of cytochrome P450 enzyme 2D6 metabolizer status. J.Clin.Psychopharmacol., 29, 383-386.

Nierenberg, A. A. & DeCecco, L. M. (2001). Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. J.Clin.Psychiatry, 62 Suppl 16, 5-9.

Nutt, D. J., Davidson, J. R., Gelenberg, A. J., Higuchi, T., Kanba, S., Karamustafalioglu, O., Papakostas, G. I., Sakamoto, K., Terao, T., & Zhang, M. (2010). International consensus statement on major depressive disorder. J.Clin.Psychiatry, 71 Suppl E1, e08.

Papakostas, G. I. & Fava, M. (2008). Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. Dialogues.Clin.Neurosci., 10, 439-451.

Papakostas, G. I., Perlis, R. H., Scalia, M. J., Petersen, T. J., & Fava, M. (2006). A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology, 26, 56-60.

Reis, M., Lundmark, J., Bjork, H., & Bengtsson, F. (2002). Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. Ther.Drug Monit., 24, 545-553.

Ricken, R., Wiethoff, K., Reinhold, T., Schietsch, K., Stamm, T., Kiermeir, J., Neu, P., Heinz, A., Bauer, M., & Adli, M. (2011). Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs - Results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). Journal of Affective Disorders, 134, 249-256.

Rush, A. J., Giles, D. E., Jarrett, R. B., Feldman-Koffler, F., Debus, J. R., Weissenburger, J., Orsulak, P. J., & Roffwarg, H. P. (1989). Reduced REM latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. Biol.Psychiatry, 26, 61-72.

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Ritz, L., Biggs, M. M., Warden, D., Luther, J. F., Shores-Wilson, K., Niederehe, G., & Fava, M. (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. New England Journal of Medicine, 354, 1231-1242.

Shams, M. E., Arneth, B., Hiemke, C., Dragicevic, A., Muller, M. J., Kaiser, R., Lackner, K., & Hartter, S. (2006). CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. J.Clin.Pharm.Ther., 31, 493-502.

Shrivastava, R. K., Cohn, C., Crowder, J., Davidson, J., Dunner, D., Feighner, J., Kiev, A., & Patrick, R. (1994). Long-Term Safety and Clinical Acceptability of Venlafaxine and Imipramine in Outpatients with Major Depression. Journal of Clinical Psychopharmacology, 14, 322-329.

Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. Can.J.Psychiatry, 55, 126-135.

Stassen, H. H., Angst, J., Hell, D., Schayfetter, C., & Szegedi, A. (2007). Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. Journal of Clinical Psychiatry, 68, 1195-1205.

Stieglitz R-D., F. H.-J. & Baumann (2006). Psychodiagnostik in klinischer Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Thieme-Verlag.

Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P. P., van der Meulen, E., Stassen, H. H., & Thase, M. E. (2009). Early Improvement in the First 2 Weeks as a Predictor of Treatment Outcome in Patients With Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis Including 6562 Patients. Journal of Clinical Psychiatry, 70, 344-353.

Szegedi, A., Muller, M. J., Anghelescu, I., Klawe, C., Kohnen, R., & Benkert, O. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. Journal of Clinical Psychiatry, 64, 413-420.

Thase, M. E. & Denko, T. (2008). Pharmacotherapy of mood disorders. Annual Review of Clinical Psychology, 4, 53-+.

Thase, M. E., Entsuah, A. R., & Rudolph, R. L. (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br.J.Psychiatry, 178, 234-241.

Trivedi, M. H., Rush, A. J., Crismon, M. L., Kashner, T. M., Toprac, M. G., Carmody, T. J., Key, T., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Witte, B., Suppes, T., Miller, A. L., Altshuler, K. Z., & Shon, S. P. (2004). Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. Arch.Gen.Psychiatry, 61, 669-680.

Ulrich, S., Northoff, G., Wurthmann, C., Partscht, G., Pester, U., Herscu, H., & Meyer, F. P. (2001a). Serum levels of amitriptyline and therapeutic effect in non-delusional moderately to severely depressed in-patients: a therapeutic window relationship. Pharmacopsychiatry, 34, 33-40.

Ulrich, S., Northoff, G., Wurthmann, C., Partscht, G., Pester, U., Herscu, H., & Meyer, F. P. (2001b). Serum levels of amitriptyline and therapeutic effect in non-delusional moderately to severely depressed in-patients: a therapeutic window relationship. Pharmacopsychiatry, 34, 33-40.

van der, W. J., Baalen-Benedek, E. H., & Kootstra-Ros, J. E. (2005). Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. Ther.Drug Monit., 27, 478-483.

Veefkind, A. H., Haffmans, P. M., & Hoencamp, E. (2000). Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. Ther.Drug Monit., 22, 202-208.

Whyte, E. M., Romkes, M., Mulsant, B. H., Kirshne, M. A., Begley, A. E., Reynolds, C. F., III, & Pollock, B. G. (2006). CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. Int.J.Geriatr.Psychiatry, 21, 542-549.

Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Moller, H. J., Fisher, R., Hollinde, D., Kiermeir, J., Hauth, I., Laux, G., Cordes, J., Brieger, P., Kronmuller, K. T., Zeiler, J., & Adli, M. (2010). Prevalence and Treatment Outcome in Anxious Versus Nonanxious Depression: Results From the German Algorithm Project. Journal of Clinical Psychiatry, 71, 1047-1054.

Wittchen.H.-U. & Wittchen.H.-U.Gruschwitz, S. &. Z. M. (1996). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID). Göttingen: Beltz-Test.

# 9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Metabolische Ratios und abgeleiteter Phänotypus der Autoren Shams et al. , van der Weide et al. , Veefkind et al. und Nichols et al. ..... 17
Tab. 2: Erfolgskriterien und Operationalisierung in der HAMD-21-Skala ..... 27
Tab. 3: Übersicht der Kriterien Alter, Erstmanifestation, Anzahl der Episoden und Behandlungsdauer ..... 34
Tab. 4: Übersicht der Kriterien Diagnose, Schweregrad, Nebendiagnose, Studienarmzugehörigkeit, ..... 35
Tab. 5: Zahlenwerte des Therapeutischen-Drug-Monitoring für Gesamt-, Venlafaxin-, ODV-Serumspiegeln sowie lineares und logarithmiertes Ratio ..... 36
Tab. 6: Verteilung der 88 Patienten nach metabolischen Ratio-Bereichen der Autoren Shams et. al, Veefkind et al., Nichols et al. und van der Weide et al. ..... 37
Tab. 7: Kreuztabelle der Verteilung von Early-Response und Remission bei 88 Patienten ..... 39
Tab. 8: Falldarstellung Kaplan-Meier-Analyse für Early-Response und Remission ..... 41
Tab. 9: Kreuztabelle der Verteilung von Early-Response und Response bei 88 Patienten ..... 42
Tab. 10: Falldarstellung der Überlebensanalyse Early-Response und Response ..... 43
Tab. 11: Kreuztabelle der Verteilung von Gesamt-Serumspiegel in 3 Gruppen nach AGNP-Leitlinien ..... 45
Tab. 12: Kreuztabelle der Verteilung von Gesamt-Serumspiegel in 3 Gruppen nach AGNP-Leitlinien ..... 46
Tab. 13: Kreuztabelle der Verteilung für gruppierte ODV-Serumspiegel und Remission .. 47
Tab. 14: Kreuztabelle der Verteilung gruppierte ODV-Serumspiegel und Response ..... 49
Tab. 15: Ergebnisse der schrittweisen binär-logistischen Regression für Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel sowie Response ..... 55
Tab. 16: Phänotyp-Genotyp-Einteilungen von CYP 2D6 ..... 78

# 10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gesamter GAP-3-Stufenplan ..... 26
Abb. 2: Relevanter Bereich des GAP-3 für die vorliegende Arbeit ..... 29
Abb. 3: Balkendiagrann Remission und Early-Response ..... 40
Abb. 4: Überlebensfunktion Remission und Early-Response ..... 41
Abb. 5: Balkendiagramm Response und Early-Response ..... 42
Abb. 6: Überlebensfunktion Reponse und Early-Response ..... 43
Abb. 7: Balkendiagramm gruppierter ODV-Serumspiegel nach Mittelwert und Remission ..... 48
Abb. 8: Box-Plot der linearen ODV-Verteilung nach 14 Tagen und der Response ..... 49
Abb. 9: Balkendiagramm gruppierter ODV-Serumspiegel nach Mittelwert und Response ..... 50
Abb. 10: Balkendiagramm Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel und Remission ..... 54
Abb. 11: Balkendiagramm Early-Response, gruppierter ODV-Serumspiegel und Response ..... 55

# 11 Anhang

Anlage 1: Phänotyp-Genotyp-Einteilungen von CYP 2D6
Anlage 2: Patienten-Einverständnis-Erklärung
Anlage 2: HAMD-21-Skala
Anlage 3: UKU-Nebenwirkungsskala
Anlage 3: TDM-Bogen
Anlage 4: Selbständigkeitserklärung und Danksagung
Anlage 5: Lebenslauf

**Übersicht zu genotypisch-phänotypischen Zusammenhängen für das Isoenzym CYP 2D6**

Es wird sich auf die Autoren Baumann et al. (2004), Whyte et al. (2006), Hinrichs et al. (2008) und van der Weide et al. (2005) bezogen.

| **CYP 2D6-Metabolisiererstatus Phänotyp** | Phänotyp-Häufigkeit nach **Baumann** | Genotyp nach **Whyte** | Genotyp-Phänotyp Einteilung nach **Hinrichs** | Genotyp nach **van der Weide** |
|---|---|---|---|---|
| Poor Metabolizer = **PM** = geringe Metabolisierer | 5-8 % der mitteleuropäischen Bevölkerung | Polymorphismen für die Allele *3,*4, *6, *7 oder *8; 35 % der Studie wiesen dies auf | Träger von 2 fehlerhaften CYP 2D6-Allelen | Allele *3, *4, *5 und *6; 7-10 % der Bevölkerung |
| Intermediate Metabolizer = **IM** = mäßige Metabolisierer | | Heterozygot für ein inaktives Allel und Minderfunktion der Allele *9 und *41; 10-15 % der weißen Bevölkerung | Träger von 1 fehlerhaftem und 1 teilfunktionierendem Allel oder 2 teilfunktionierende Allele für CYP 2D6 | |
| Extensive Metabolizer = **EM** = schnelle Metabolisierer | | 2 Kopien der Wildtyp-Allele (WT) für das CYP 2D6-Gen | Träger eines funktionierenden oder eines teil-funktionierenden Allels für CYP 2D6 | Normale Enzymfunktion 70-80 % der Bevölkerung |
| Ultrarapid Metabolizer = **UM** = sehr schnelle Metabolisierer | 1-7 % der mitteleuropäischen Bevölkerung | Genmultiplikation des CYP 2D6-Gens; 3 % der weißen Bevölkerung | Träger von multiplizierten (teilfunktionierenden) oder funktionierenden Allelen für CYP 2D6. | |

**Tab. 16: Phänotyp-Genotyp-Einteilungen von CYP 2D6**

CHARITÉ CAMPUS MITTE

**Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Heinz

www.charite.de/psychiatrie

Subprojekt 6.1

Akutbehandlung und 4-Jahres-Verlauf von Patienten mit depressiven Erkrankungen

Subprojekt 6.2:

Vergleich systematischer Therapiealgorithmen mit der Standardbehandlung bei stationären Patienten mit Unipolarer Depression

***Einverständniserklärung zur Teilnahme an den Studien***

Ich habe die durch Frau/Herrn Dr. ..... unternommene Aufklärung über die Untersuchungen im Rahmen des Kompetenznetz Depression sowie über die algorithmusgestützte Therapie verstanden. Ich habe das Informationsblatt für Patienten erhalten und hatte Gelegenheit, bei einem ausführlichen Gespräch mit dem Studienmitarbeiter die Möglichkeit, Antwort auf meine Fragen zu bekommen. Ein Exemplar des Informationsblattes ("Patientenaufklärung") ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich nehme freiwillig an der Studie teil und bin damit einverstanden, dass Blutentnahmen für die Gen-Untersuchung am Serotonin- und NorAntidepressivarenalinsystem sowie zur Bestimmung des Arzneismittelspiegels vorgenommen werden. Ich habe verstanden, dass bei Behandlung nach Stufenplan vier unterschiedliche Antidepressiva (Amitriptylin, Sertralin, Reboxetin oder Venlafaxin) zur Verfügung stehen, die in Abhängigkeit von meinen Beschwerden und unter Beachtung von Verträglichkeitsaspekten ausgewählt werden und dass andere vergleichbare Antidepressiva nicht eingesetzt werden. Ich wurde darüber aufgeklärt und bin damit einverstanden, dass meine klinischen Daten ohne Namensnennung durch EDV archiviert und ausschließlich zur wissenschaftlichen Forschung verwendet werden. Die Auswertung erfolgt ausschließlich durch die ärztlichen und psychologischen Mitarbeiter der Studie und wird nicht an Dritte weitergegeben.

Ich weiß, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile zurückzuziehen.

Den hier unterschreibenden Studienmitarbeiter entbinde ich gegenüber den im folgenden genannten Angehörigen und Personen von der ärztlichen Schweigepflicht bzwischen gestatte ein Gespräch mit den genannten Angehörigen zum besseren Verständnis meiner Erkrankung.

| | | |
|---|---|---|
| ..... | ..... | ..... |
| Ort/Datum | (Name des Studienmitarbeiters) | (Unterschrift) |
| ..... | ..... | ..... |
| Ort/Datum | (Name des Patienten) | (Unterschrift) |

Der Patient kann Wesen, Tragweite und Bedeutung der hier vorgeschlagenen Untersuchung richtig beurteilen. Ich bin mit der Teilnahme des Patienten an der genannten Untersuchung des Kompetenznetz Depression einverstanden.

| | | |
|---|---|---|
| ..... | ..... | ..... |
| Ort/Datum | Name des unabhängigen OA | (Unterschrift) |

**Kompetenznetzwerk „Depression"**

Kompetenznetz Depression

**Patient / Code: K-____-S61-0 Datum: ____-____-20__ Termin A/W/E/K: __ Rater: ____**

# Hamilton Depression Scale (HAMD)

**1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)**

0: Keine
1: Nur auf Befragen geäußert
2: Vom Patienten spontan geäußert
3: Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)
4: Patient drückt fast ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus

**2. Schuldgefühle**

0: Keine
1. Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben
2: Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden".
3. Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn
4: Anklagende oder bedrohende akustische / optische Halluzinationen

**3. Suizid** (jeder ernste Versuch = 4)

0: Keiner
1: Lebensüberdruß
2: Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod
3: Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten.
4: Suizidversuche

**4. Einschlafstörungen**

0: Keine
1: Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)
2: Regelmäßige Einschlafstörungen

**5. Durchschlafstörungen**

0: Keine
1: Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf
2: Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)

**6. Schlafstörungen am Morgen**

0: Keine
1: Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen
2: Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen

**7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies)**

0: Keine Beeinträchtigung
1: Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten oder fühlt sich entsprechend
2: Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit oder sprunghafte Entschlußlosigkeit erkennen.
3: Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung „3" ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station
4: Hat wegen der Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist „4" anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann

**8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)**

0: Sprache und Denken normal
1: Geringfügige Verlangsamung bei der Exploration
2: Deutliche Verlangsamung bei der Exploration
3: Exploration schwierig.
4: Ausgeprägter Stupor

**12. Körperliche -gastrointestinale**

0: Keine
1: Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch
2: Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darm Präparate

**13. Körperliche Symptome allgemeine**

**0.** Keine
1: Schweregefühl in den Gliedern,Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft Erschöpfbarkeit
2: Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms „2" ankreuzen !

**14. Genitalstörungen** (z.B. Libidoverlust)

0: Keine
1: Geringe
2: Starke

**15. Hypochondrie**

0: Keine
1: Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)
2. Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit
3: Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe usw.
4. Hypochondrische Wahnvorstellungen

**16. Gewichtsverlust (entweder A oder B ankreuzen)**

***A. Aus Anamnese***

0: Kein Gewichtsverlust
1. Gewichtsverlut, wahrscheinlich im Zusammenhang mit jetziger Krankheit
2. Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

***B. nach wöchtentlichem Wiegen in derKlinik wenn Gewichtsverlust***

0: weniger als 0,5 kg / Woche
1: mehr als 0,5 kg / Woche
2: mehr als 1 kg / Woche

**17. Krankheitseinsicht**

0: Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist
1: Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis usw. zurück
**2.** Leugnet Krankheit ab

**18. Tagesschwankungen**

***A. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern keine Tages Schwankungen auftreten, ist „0" anzukreuzen***

0. Keine Tagesschwankungen **-**
1. Symptome schlimmer am Morgen
2. Symptome schlimmer am Abend

**9. Erregung**

0: Keine
1: Zappeligkeit
2: Spielen mit den Fingern, Haaren, usw.
3: Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können
4: Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen, usw.

**10. Angst – psychisch**

0: Keine Schwierigkeiten
1: Subjektive Spannung und Reizbarkeit
2: Sorgt sich um Nichtigkeiten
3: Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert
4: Ängste werden spontan vorgebracht

**11. Angst – somatisch (körperliche Begleiterscheinungen der Angst, z.B. kardiovaskuläre, Herzklopfen, gastrointestinale, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, respiratorische, Hyperventilation, Schwitzen, usw.)**

0: Keine
1: Geringe
2: Mäßige
3: Starke
4: Extreme (Patient ist handlungsunfähig)

***B. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie hre Stärke an. Falls es keine gibt, keuzen Sie „0“ an.***

0. Keine
1. Gering
2. Stark

**19. Depersonalisation, Derealisation**

**(z. B. Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen)**

0. Keine
1. Gering
2. Mäßig
3. Stark
4. Extrem

**20. Paranoide Symptome**

0. Keine
1. Mißtrauisch
2. Beziehungsideen
3. Beziehungs- und Verfolgungswahn

**21. Zwangssymptome**

0. Keine
1. Gering
2. Stark

**SUMMENSCORE**

**Kompetenznetzwerk „Depression"**

**Patient / Code: K-____-S61-0 Datum: ____-____-20__ Termin A/W/E/K: __ Rater: ____**

# UKU - Nebenwirkungsskala (Teil 1)

| Kategorie der Neben-wirkung | Symptome | Grad während der letzten 3 Tage<br>0: *nicht vorhanden*<br>1: *vorhanden, leicht*<br>2: *vorhanden, moderat*<br>3: *vorhanden, schwer* | | | | Kausaler Zusammenhang zur Medikation ?<br>1: *unwahrscheinlich*<br>2: *möglich*<br>3: *wahrscheinlich* | | | Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes<br>(s. Liste F1/F2) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | |
| psychisch | Konzentrationsschwierigkeiten | | | | | | | | |
| | Asthenie / Mattigkeit / gesteigerte Ermüdbarkeit | | | | | | | | |
| | Schläfrigkeit / Sedation | | | | | | | | |
| | Gedächtnisschwierigkeiten | | | | | | | | |
| | Depression | | | | | | | | |
| | Anspannung / innere Unruhe | | | | | | | | |
| | verlängerte Schlafdauer | | | | | | | | |
| | verkürzte Schlafdauer | | | | | | | | |
| | Verstärkte Traumaktivität | | | | | | | | |
| | Emotionale Gleichgültigkeit | | | | | | | | |
| neurologisch | Dystonie | | | | | | | | |
| | Rigidität | | | | | | | | |
| | Hypokinesie / Akinesie | | | | | | | | |
| | Hyperkinesie | | | | | | | | |
| | Tremor | | | | | | | | |
| | Akathisie | | | | | | | | |
| | epileptische Anfälle | | | | | | | | |
| | Parästhesien | | | | | | | | |
| autonom | Akkomodationsschwierigkeiten | | | | | | | | |
| | verstärkter Speichelfluß | | | | | | | | |
| | verminderter Speichelfluß | | | | | | | | |
| | Übelkeit / Erbrechen | | | | | | | | |
| | Diarrhöe | | | | | | | | |
| | Obstipation | | | | | | | | |
| | Miktionsstörungen | | | | | | | | |
| | Polyurie / Polydipsie | | | | | | | | |
| | orthostatischer Schwindel | | | | | | | | |
| | Palpitationen / Tachykardie | | | | | | | | |
| | verstärkte Transpirationsneigung | | | | | | | | |

**Kompetenznetzwerk „Depression"**

**Patient / Code: K-____-S61-0 Datum: ____-____-20__ Termin A/W/E/K: __ Rater: ____**

# UKU - Nebenwirkungsskala (Teil 2)

| Kategorie der Neben-wirkung | Symptome | Grad während der letzten 3 Tage<br>0: *nicht vorhanden*<br>1: *vorhanden, leicht*<br>2: *vorhanden, moderat*<br>3: *vorhanden, schwer* | | | | Kausaler Zusammenhang zur Medikation ?<br>1: *unwahrscheinlich*<br>2: *möglich*<br>3: *wahrscheinlich* | | | Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes<br>(s. Liste F1/F2) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | |
| sonstige | Exanthem | | | | | | | | |
| | - morbilliform | | | | | | | | |
| | - petechial | | | | | | | | |
| | - urtikariell | | | | | | | | |
| | - psoriatisch | | | | | | | | |
| | - nicht zu klassifizieren | | | | | | | | |
| | Pruritus | | | | | | | | |
| | Photosensibilität | | | | | | | | |
| | vermehrte Pigmentierung | | | | | | | | |
| | Gewichtszunahme | | | | | | | | |
| | Gewichtsverlust | | | | | | | | |
| | Menorrhagie | | | | | | | | |
| | Galaktorrhöe | | | | | | | | |
| | Gynäkomastie | | | | | | | | |
| | gesteigerte Libido | | | | | | | | |
| | verminderte Libido | | | | | | | | |
| | erektile Dysfunktion | | | | | | | | |
| | ejakulatorische Störungen | | | | | | | | |
| | Orgasmusstörungen | | | | | | | | |
| | trockene Vagina | | | | | | | | |
| | Kopfschmerzen | | | | | | | | |
| | - Spannungskopfschmerz | | | | | | | | |
| | - Migräne | | | | | | | | |
| | - andere Formen | | | | | | | | |
| | physische Abhängigkeit | | | | | | | | |
| | psychische Abhängigkeit | | | | | | | | |

Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit des Patienten durch bestehende Nebenwirkungen :

| | Einschätzung durch | Patient | Arzt |
|---|---|---|---|
| 0 | Keine Nebenwirkungen | | |
| 1 | Leichte Nebenwirkungen **ohne** Leistungseinbußen | | |
| 2 | Nebenwirkungen mit **mäßigen** Leistungseinbußen | | |
| 3 | Nebenwirkungen mit **starken / merklichen** Leistungseinbußen | | |

| | |
|---|---|
| 0 | Keine Konsequenzen |
| 1 | Häufigere Untersuchung des Pat., aber keine Dosisreduktion ***und/oder*** gelegentliche Behandlung der Nebenwirkungen |
| 2 | Dosisreduktion ***und/oder*** ständige Behandlung der Nebenwirkungen |
| 3 | Absetzen der Medikation / Wechsel des Präparats |

**SERUM-RÖHRCHEN BITTE AN HAUSLABOR WEITERREICHEN!!!**

Kompetenznetz Depression

**Zur Weiterleitung an:**
**Psychiatrische Klinik der Universität Mainz**
Direktor [komm.]: Prof. Dr. L.G. Schmidt

**Patient**

**ANFORDERNDE KLINIK**
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Neurochemisches Labor
Leiter: Prof. C. Hiemke
Untere Zahlbacher Str. 8
55131 Mainz
Tel.: 06131-17-7363/2137/4013
Fax: 06131-17-6789

Code:

Geburtsdatum:

**Charité**
Schumannstr. 20-21
10117 Berlin

Tel: 030/450-515147
Fax: 030/450-517962

## ALGORITHMUSSTUDIE / KOMPETENZNETZ DEPRESSION

Die Blutentnahme soll stattfinden unter steAntidepressivay-state Bedingungen mind. 12 Std. und höchstens 24 Std. nach der letzten Medikamenteneinnahme, morgens, **vor der ersten Medikamenteneinnahme**, nüchtern, in 10 ml-Serumröhrchen.

**Zeitpunkt der Blutentnahme:** **Datum:**_____ **Uhrzeit:**._____

**Medikation:** *(Bitte in Druckschrift ausfüllen)*

| **1. Antidepressivum:** | **Dosis in mg** morgens | mittags | abends | nachts | **Bedarfsmedikation der letzten 3 Tage (Dosis in mg)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| 2. andere Dauermedikation: | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Anordnender Arzt: _____ Unterschrift: _____ Telefon: _____

**Geschlecht:** ☐**weiblich** ☐**männlich** **Grösse:** _____**cm** **Gewicht:**_____**kg**

**Diagnose (ICD-10):** _____

**Dauer der Erkrankung:** _____**Wochen/Monate/Jahre**

**Begleiterkrankungen:**_____

☐Alkohol ☐ nein ☐**....**Gl. Bier (0,3l) ☐**....**Gl. Wein (0,2l) ☐**...**Gl. Schnaps (2 cl)

☐ Rauchen ☐nein ☐ < 10 Zig. ☐ > 10 Zig.

☐ Kaffee ☐ nein ☐ ja, Anzahl der Tassen:**.....**

**HAMD-21-Score** ☐

**Serumspiegel**

☐ Amitriptylin (80-220 ng/ml) , ☐ Reboxetin (10-100 ng/ml) , ☐ Sertralin (20-50 ng/ml)

☐ Venlafaxin (30 - 150 ng/ml für Venlafaxin, 200 bis 300 ng/ ml für O-desmethyl-Venlafaxin)

**Ergebnisse (ng/ml)**

_____ **ng/ml** _____**ng/ml(Metabolit)** _____**ng/ml (Summe)**

Datum:_____

Unterschrift:_____

## Selbstständigkeitserklärung

Ich, Dirk Karsten Becker, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Early-Responseprädiktion bei depressiven Patienten anhand von Psychopathologie und Therapeutischem Drug Monitoring, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 15.02.2012 Dirk Karsten Becker

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.